UNIVERSITE DE STRASBOURG FACULTE DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942 N° 298

RECHERCHES
SUR L'ABSORPTION ULTRAVIOLETTE DES BASES A CYCLISATION
COTARNINE et HYDRASTININE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 1942
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

Lamy Girgis EL-FALLAH
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse :
M. Ch. LAPP, Professeur, Président
M. Y. VOLMAR, Professeur } Juges
M. P. CORDIER, Professeur }

IMPRIMERIES MONT-LOUIS
57, RUE BLATIN, 57
CLERMONT-FERRAND

1941

UNIVERSITE DE STRASBOURG FACULTE DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942 N° 298

RECHERCHES
SUR L'ABSORPTION ULTRAVIOLETTE DES BASES A CYCLISATION
COTARNINE et HYDRASTININE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 1942
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

Lamy Girgis EL-FALLAH
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse : M. Ch. LAPP, Professeur, Président
M. Y. VOLMAR, Professeur
M. P. CORDIER, Professeur
} Juges

IMPRIMERIES MONT-LOUIS
57, RUE BLATIN, 57
CLERMONT-FERRAND

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ✿, C. ❁
VOLMAR, *Assesseur*, I. ✿
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ⚕, ❀, ✿

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ❁

PROFESSEURS

MM. A. SARTORY, C. ✻, I. ✿, C. ❁	Bactériologie
LAVIALLE, ✻, I. ✿, ❁	Botanique
VOLMAR, ✻, I. ✿	Chimie organique
GUILLAUME, ✻, ⚕, I. ✿, ❁	Pharmacie galénique
LAPP, I. ✿	Chimie analytique
CORDIER, ✿	Pharmacie chimique
R. SARTORY, ✿, ❁	Matière médicale

MAITRE DE CONFERENCE

M. DUQUENOIS ..... Toxicologie

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ❁

COURS COMPLEMENTAIRES

MM. A. SARTORY	Hygiène
LAVIALLE	Hydrologie
VOLMAR	Chimie minérale
GUILLAUME	Zoologie
LAPP	Physique
PRELOT	Législation et Déontologie
CORDIER	Chimie biologique
R. SARTORY	Cryptogamie

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM. COLLARD, ✻, I. ✿, ⚕	Chimie pharmaceutique
Mme LALLEMAND, ✿	Chimie et Physique
JÆGER	Histoire naturelle
LEDOUX	Bactériologie et Parasitologie

A mon cher Maître et Président de Thèse :

MONSIEUR CH. LAPP

Professeur de Chimie Analytique et de Toxicologie
Directeur du Laboratoire de Physico-Chimie
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
Officier de l'Instruction Publique

Hommage de respectueuse et profonde gratitude.

A mes Juges :

MONSIEUR Y. VOLMAR

Professeur de Chimie Générale
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

MONSIEUR P. CORDIER

Professeur de Pharmacie Chimique
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Témoignage de respectueuse reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

En témoignage de ma vive reconnaissance et de ma filiale affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543525_0079

A MA SŒUR,

A MES FRERES :

EDWARD GIRGIS EL-FALLAH
Agronome Agricole au Ministère d'Agriculture, à Assiout

SABIR GIRGIS EL-FALLAH

Avec l'expression de ma tendresse fraternelle.

A MA BELLE-SŒUR :

A MON NEVEU :

FOAD EFFENDI ABD-EL-MESSIH
Employé de Chemin de Fer au Caire

En témoignage de vive affection.

A MES ONCLES :

MONSIEUR GUINDY GABRIEL EL-FALALH

Chef de Bureau de Son Excellence Sayed Khashaba Pacha,
à Assiout

Je dédie ce travail.

MONSIEUR KAMIL GABRIEL EL-FALLAH

MONSIEUR SIDAROS ABD-EL-SAYED

En gage de mes souvenirs sincères.

A MES COUSINS :

MONSIEUR MIHAREB FARAG EL-FALLAH
Secrétaire du Bureau Post Office, à Assiout

MONSIEUR BARTY FARAG EL-FALLAH
Diplômé en Pharmacie de la Faculté de Pharmacie du Caire

MONSIEUR ANWAR FARAG EL-FALLAH
Diplômé en Commerce de la Faculté du Caire

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

A MES CHERS AMIS EGYPTIENS :

Dr WADIH BASTA

Médecin Supérieur de la Faculté de Médecine du Caire

Dr KAMEEL BISHAY

Médecin de la Faculté de Médecine de Montpellier

A TOUTE MA FAMILLE :

En gage de mon sincère attachement.

A MONSIEUR BOTROS BARSOUM

Gérant de la Pharmacie Khazzan, d'Assiout

En souvenir de mon stage.

A MA TRES CHERE DEMOISELLE :

SIMONE DIRUIT ET SES PARENTS

Souvenir de beaux jours passés en France.

En gage de ma reconnaissance et d'une amitié profonde et sincère.

A MES AMIS FRANÇAIS :

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS :

En souvenir des bonnes années passées ensemble à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

AVANT-PROPOS

Avant d'entrer dans le détail de mes recherches, qu'il me soit permis de remercier ici mon cher Maître, Monsieur le Professeur Ch. Lapp, qui a su diriger mon travail avec sa bienveillance et sa sollicitude coutumières, et de l'assurer de ma respectueuse gratitude pour toutes les marques d'attention qu'il a manifestées à mon égard, qui me feront garder de lui un souvenir ineffaçable.

En reconnaissance de tout ce qu'il fait pour nous, nous lui disons de grand cœur merci et le prions de croire à notre affectueux attachement et à l'expression de notre dévouement le plus complet.

Je tiens aussi à remercier Monsieur le Professeur Volmar et Monsieur le Professeur Cordier qui ont bien voulu s'intéresser à notre étude et qui nous ont fait l'honneur de vouloir bien siéger dans notre Jury de Thèse.

Au moment de quitter cette chère Faculté, nous nous faisons un devoir d'exprimer nos sentiments de vive gratitude à tous nos professeurs pour l'enseignement dont ils ont su nous faire profiter.

J'adresse tout particulièrement cette phrase à notre cher Doyen, Monsieur A. Sartory, si accueillant et si compréhensif : Nous sommes et resterons fiers d'avoir appartenu à cette Faculté qu'il dirige d'une façon si magistrale et brillante.

Nous garderons un souvenir impérissable des quelques années passées en France, en particulier à Strasbourg et à Clermont-Ferrand, où nous avons trouvé l'accueil le plus chaleureux et le plus cordial, nous faisons des vœux pour que les liens d'amitié qui sont déjà si forts entre la France et l'Egypte le deviennent encore plus, pour le bien de nos deux pays.

Enfin, notre sympathie va à nos amis et camarades français, strasbourgeois et clermontois, pour l'amitié qui nous a unis sur cette terre hospitalière qu'est la France.

INTRODUCTION

Parmi les alcaloïdes employés en Pharmacie, l'hydrastinine et la cotarnine présentent des caractères particulièrement intéressants au point de vue structure spéciale, quoique leurs origines soient fort différentes ; l'une provenant de l'hydrolyse, de l'hydrastinine alcaloïde de l'Hydrastys-Canadensis, l'autre provenant de l'oxydation de la narcotine qui est un alcaloïde de l'opium, ces deux substances ne diffèrent l'une de l'autre que par la présence du groupement OCH^3 supplémentaire dans la cotarnine.

Les recherches chimiques portant sur la constitution de ces deux substances montrent qu'elles portent toutes deux un noyau benzénique qui sert de structure fondamentale à la molécule auquel s'ajoute un noyau dioxyméthylénique sur la gauche, tandis que sur la droite se présente une chaîne animée qui selon les circonstances peut venir se cycliser avec le noyau benzénique pour former alors avec ce dernier un groupe isoquinoléique.

Ce sont les conditions de cette cyclisation que nous avons cherché à mettre en rapport avec l'absorption ultra-violette de ces alcaloïdes. Le schéma suivant

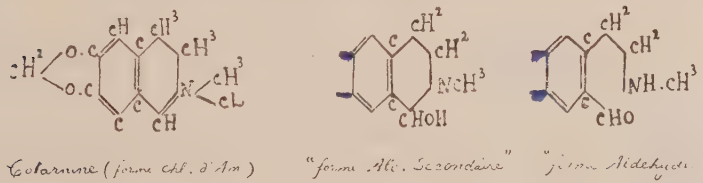

Figure 1

qu'on trouve dans les ouvrages classiques, permet de comprendre comment la forme simple hydrate d'ammonium en solution alcaline (I) *se transforme progressivement dans la forme alcool secondaire* (II) *puis en la forme aldéhyde* (III).

On sait également que l'hydrastinine est capable de s'associer avec l'acide chlorhydrique pour fournir un chlorhydrate. La théorie classique admet que cette fixation s'accompagne d'une cyclisation (1).

L'opinion des auteurs en ce qui concerne la cyclisation et les conséquences qui en découlent pour les spectres d'absorption ultra-violette, soit par effet bathochrome, soit par effet hypsochrome, n'est pas nettement caractéristique :

dans certaines circonstances, l'une des actions apparaît prédominante, pour d'autres molécules c'est l'autre voie qui apparaît.

Nous avons voulu, en suivant pas à pas les modifications de forme des spectres d'absorption dans ces deux substances, nous rendre compte tout d'abord de l'importance d'OCH^3 et du retentissement de cette présence sur le spectre d'absorption au fur et à mesure des modifications apportées par le pH.

Nous ferons apparaître d'importantes transformations que nous avons cherché à mettre en rapport avec les ionisations et avec les équilibres chimiques d'une part, avec les transformations par ionisation d'autre part que l'on peut vraisemblablement admettre. Il nous a paru important de préciser quels sont dans l'échelle des pH les stades de transformation des molécules et de montrer à quel moment telle ou telle forme se présente soit en équilibre avec des formes voisines, soit sous forme transitoire dans une région de stabilité relative. Nous nous sommes ainsi attachés à rechercher les formes fondamentales, suivantes : base hydrate d'ammonium quaternaire, alcool secondaire, addéhyde, chlorhydrate de la base, sel d'hydrate ammonium quaternaire.

Nous pensons ainsi avoir jeté quelque lumière sur les équilibres entre les diverses formes de ces molécules. Enfin la connaissance des courbes d'absorption que nous présentons au cours de ce travail est absolument nécessaire pour l'identification et la recherche de ces substances par la méthode spectroscopique.

Nous avons divisé notre travail en cinq Parties. Dans la Première, nous exposons notre technique expérimentale ; dans la Deuxième, nous étudions spécialement la cotarnine dont nous interprétons les absorptions dans la Troisième Partie. Dans la Quatrième Partie nous étudions l'hydrastinine dont nous interprétons les courbes dans la Cinquième Partie. Nous présentons enfin l'ensemble de nos résultats dans les Conclusions.

Les appareils nécessaires pour mener à bien ce travail ayant disparu du fait de la guerre, nous n'avons pu reprendre nos recherches que grâce à l'obligeance de professeurs d'autres Universités de France. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

Une partie de nos recherches a été faite grâce à l'obligeance de MM. les Directeurs de la Société de Recherches Chimiques et Applications Industrielles (1) qui nous ont adressé gracieusement les échantillons de cotarnine qui ont servi pour exécuter ce travail. Qu'ils veuillent bien trouver ici nos vifs remerciements.

(1) S. O. R. C. H. A. P., 8, impasse des Orteaux, à Paris, XX^e.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

MESURE DE L'ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE

1° L'appareil. — Nous avons utilisé un spectographe à optique de quartz de Jobin et Yvon type « Zélande » possédant un dispositif spectrophotométrique adapté par le Professeur Vles.

Habituellement on place l'appareillage dans un sous-sol dont la température est constante. Le spectrographe et la source lumineuse constituée par un tube à hydrogène de Challonge et Lambrey sont portés par un banc d'optique. ce qui met à l'abri des trépidations et donne au montage une grande stabilité. Malheureusement notre local à Clermont-Ferrand ne nous a pas permis d'obtenir ces conditions. Cependant, avec des précautions et dans des conditions moins faciles de travail, nous avons pu mener à bien l'obtention des spectrogrammes.

Le spectrographe est constitué par une boîte métallique allongée, à l'intérieur de laquelle sont placés tous les organes : lentilles de projection, miroirs, prismes fixés très solidement dans des montures réglables. Pour éviter l'emploi si désagréable de la chambre noire, le constructeur a employé une boîte métallique parfaitement étanche. En avant du spectrographe se trouve la fente réglable au moyen d'un tambour tournant. C'est la seule partie directement accessible. Une lentille donne sur la fente l'image de la source. Cette lentille est placée à l'extrémité d'un bras de cinquante centimètres de longueur. On place la cuve d'absorption sur une monture réglable au milieu du bras et on la dépose sur le trajet du faisceau lumineux incident.

A l'autre extrémité de la boîte, se trouve le porte-châssis. On peut y introduire le châssis métallique contenant une

plaque photographique 9/24. Le porte-châssis peut se déplacer latéralement dans une glissière. On doit faire glisser le châssis pas à pas en l'appuyant sur des chevilles que l'on déplace dans une succession de trous convenablement disposés le long du porte-châssis. Ce système facilite la juxtaposition exacte de petites bandes photographiques sur la même place (principe du dispositif spectrophotométrique).

Rapidement nous allons résumer les caractéristiques essentielles de l'appareil décrit par Jobin et Yvon (1). L'appareil se compose d'une fente, d'un objectif divergent qui transforme le faisceau en faisceau parallèle. Il traverse alors un dispositif spectrophotométrique qui permet de laisser passer de ce faisceau une tranche réglable plus ou moins large, puis le faisceau parallèle est concentré au moyen de miroirs sur un prisme de Cornu en quartz de 5/5 cm environ et traverse enfin un objectif donnant un spectre plan sur la plaque photographique. Devant le châssis, une échelle escamotable graduée de 700 à 210 mm permet d'imprimer sur chaque plaque photographique la longueur d'onde de la lumière.

2° Photographies. — Cette échelle se place dans le sens de la longueur. Sur la même plaque on peut avoir vingt-huit poses différentes : ces poses étant juxtaposées deux à deux grâce au dispositif de déplacement latéral de la plaque au moyen de chevilles. On obtient un spectre total d'une longueur d'environ 20 cm. La partie réservée à l'ultra-violet mesurant à peu près 20 cm de long. C'est en déplaçant horizontalement la plaque photographique devant un repère tracé verticalement, que l'on peut repérer la longueur d'onde. La comparaison des spectres photographiques deux à deux se fait aisément au moyen du négatoscope : un verre dépoli éclairé uniformément permet d'observer les noirs relatifs des spectres juxtaposés. Le travail de lecture des clichés consiste à rechercher pour chaque paire de spectres la longueur d'onde pour laquelle les noirs photographiques sont égaux. On forme alors le tableau donnant pour chaque valeur de colog I/Io et chaque valeur de log ε ou de K, la longueur d'onde ainsi trouvée.

Pour le temps de pose de l'ordre de grandeur de trois secondes, nous avons utilisé la fente du spectrographe à l'ouverture de quinze centièmes de millimètres. Devant la fente qui est horizontale, on peut faire coulisser verticalement un écran percé de deux ouvertures distantes l'une de l'autre sur la verticale et qui permettent d'obtenir une première photographie avec la solution en expérience dans le déplacement latéral de la plaque pas à pas, puis de juxtaposer à ces quatorze premiers spectres, les quatorze photographies que l'on obtient à travers le solvant seul.

Ce dispositif a un grand avantage : les longueurs d'ondes

sont faciles à repérer, car l'échelle des longueurs est automatiquement imprimée sur chaque cliché. Mais il faut s'assurer que cette échelle est correcte (et ce réglage est fait une fois pour toutes). Pour cela, on projette à travers le spectrographe la lumière d'une lampe à vapeur de mercure. On contrôle l'exactitude de l'échelle grâce au spectre de raies fines données par cette lampe. L'appareil possède un dispositif qui permet de faire facilement le réglage : c'est un prisme en quartz à réflexion totale escamotable qui peut être placé à l'extrémité du bras et renvoie dans l'appareil la lumière de la lampe à mercure sans qu'il soit nécessaire de déplacer le tube à hydrogène dont le réglage est délicat.

3° Source de lumière. — Les sources de lumière étaient jusque vers 1925 des étincelles jaillissant entre des électrodes métalliques, fer, plomb, cadmium, aluminium. Ces étincelles condensées donnent des spectres formés de raies ultra-violettes ; la technique de ces étincelles exige des réglages constants et délicats. Maintenant, l'emploi du dispositif à hydrogène de Challonge et Lambrey (modèle Dunoyer S. C. A. D.) a beaucoup facilité le travail dans l'ultra-violet. Ce tube donne un spectre continu de lumière ultra-violette. C'est en principe un gros tube de Geissler placé horizontalement, on observe dans le sens de l'étranglement du tube, et la lumière traverse une lame de quartz avant de sortir dans l'air. La tension normale d'alimentation du tube, c'est-à-dire une tension de 2.000 volts, est obtenue au moyen d'un transformateur d'environ 400 watts. L'énergie calorifique mise en jeu mettrait rapidement le tube hors d'usage sans une réfrigération d'eau courante dans l'appareil. Il faut donc faire passer le courant d'eau pendant quelques minutes avant de commencer les mesures pour que le tube prenne une température constante.

Il est donc aussi pratique d'employer le tube de Challonge et Lambrey pour les mesures dans l'ultra-violet qu'une source de lumière blanche pour le visible.

4° Cuves. — Pour nos expériences, nous avons employé des cuves à faces parallèles à épaisseur fixe constituées par une plaque de verre épaisse découpée en forme de U. On applique sur l'évidement de cette plaque de verre deux lames de quartz de 2 mm d'épaisseur bien travaillées et exemptes de biréfrigence. L'ensemble est fixé sur un support muni de repères, ce qui permet de replacer la cuve exactement dans la même position au cours des expériences successives. Nous avons employé la plupart du temps les cuves de 1 cm à 10 cm d'épaisseur qui étaient à notre disposition, en faisant varier la concentration dans de très larges limites.

5° Solutions. — Nos mesures ne portent que sur des solutions aqueuses. Toutes nos solutions ont été faites avec l'eau distillée ordinaire du laboratoire. Nous n'avons pas utilisé d'eau très purifiée pour cette raison que le spectre de comparaison était toujours obtenu avec la même eau distillée et nous avons fait successivement les mesures du pH.

En ce qui concerne la concentration de ces solutions, il a fallu la faire varier selon que le domaine de longueur d'ondes étudiées était dans le proche ultra-violet ou dans l'ultra-violet plus lointain. Dans les mêmes circonstances, il était tout à fait nécessaire de jouer sur la concentration pour faire apparaître très nettement des bandes d'absorption très fines ou peu intenses et remplir ainsi le but que nous nous sommes assigné, c'est-à-dire l'étude de la structure des bandes d'absorption.

C'est ainsi qu'en général, les courbes d'absorption que l'on verra au cours de cette étude ont été obtenues par des concentrations allant de M/1.000 à M/1.000.000.

Pour effectuer les mesures, nous avons employé, par économie d'une part et en raison de la pénurie causée par la guerre d'autre part, des plaques ordinaires 9×12 au lieu de plaques spéciales 9×24. Elles sont facilement immobilisées dans le châssis de longueur double au moyen de plaques convenablement découpées.

6° Obturateur. — L'obturateur que nous avons employé est d'un modèle spécial construit au laboratoire.

Il comporte essentiellement une roue munie d'un engrenage tournant avec une vitesse constante grâce à un petit moteur électrique qui fonctionne d'après la fréquence du courant alternatif du secteur. Comme cette fréquence est une grandeur remarquablement constante, il s'ensuit que la vitesse de rotation du moteur ne varie pas. Un engrenage fait tourner un axe muni d'une vis sur laquelle peut se déplacer un écrou, le pas de vis est de 7,3 mm, l'écrou entraîne dans son mouvement un écran qui se dresse verticalement et qui est percé d'une ouverture rectangulaire. Dans notre obturateur, le moteur fait 1,7 tour par seconde, tandis que l'écrou se déplace en même temps de 1,25 cm. L'orifice de cet écran est placé au voisinage de la région la plus étroite du faisceau lumineux. La tache obtenue sur l'écran dans l'obturation du faisceau est de 6 mm de diamètre, cependant comme l'obturateur intercepte et rétablit ce faisceau d'une manière identique, la quantité de lumière qui frappe directement un point de la plaque photographique est indépendante de la vitesse de déplacement de l'écran et des dimensions du faisceau lumineux. Cet obturateur fonctionne régulièrement et silencieusement, et nous a donné pleine satisfaction.

7° Développement. — On doit développer à froid les clichés spectrophotométriques. Une addition d'une petite quantité de bromure de potassium permet d'obtenir un développement ralenti du cliché. Après fixage, on peut observer les contrastes les plus marqués. On a ainsi le maximum de sensibilité et on peut apprécier soit une grande différence entre les noirs photographiques, soit l'identité de leur valeur, dans les spectrogrammes juxtaposés.

8° Préparation des solutions. — Pour obtenir des clichés qui représentent fidèlement l'absorption ultra-violette il faut de nombreuses précautions. Toute la verrerie (cuves à face de quartz, flacons jaugés, etc.) est lavée du mélange sulfochromique, puis soigneusement rincée à l'eau ordinaire, puis à l'eau distillée. Il faut éviter de souiller avec la trace d'un doigt les surfaces de la cuve qui doivent laisser passer la lumière ultra-violette. Les bouchons de liège comme la verrerie doivent aussi être bien lavés avant la préparation d'une solution nouvelle.

9° Obtention des clichés. — On obtient des spectres étalons et des spectres d'absorption. Les spectres étalons sont donnés par les photographies successives que l'on obtient en plaçant sur le trajet du faisceau lumineux la petite cuve à parois de quartz remplie du solvant. Tandis que les spectres d'absorption sont donnés par des photographies obtenues à travers la solution.

Nous avons donné à l'ouverture du dispositif spectrophotométrique des grandeurs successives dans le rapport des colog I/Io. On peut donc écrire :

$$\text{Colog } I/Io = KCl.$$

D'après Vlès ,nous avons employé des échelles du dispositif spectrophotométrique que l'on retrouvera dans la Thèse de Doss (2).

Admettons en effet dans l'appareil un faisceau lumineux traversant un diaphragme rectangulaire dont deux joues sont fixées et deux autres mobiles. La surface libre de ce diaphragme est proportionnelle à l'écartement L des joues mobiles. L'intensité initiale Io du flux lumineux devient I quand celui-ci a traversé la substance absorbante. Le flux lumineux qui tombe sur la plaque est donc proportionnel au produit I Ss. Le noir photographique obtenu est aussi proportionnel à ce produit is = AISs.

Sans interposer de cuve absorbante, nous faisons une photographie. Le faisceau lumineux d'intensité Io traverser le diaphragme dont la surface est Se. Le noir photographique qui en résulte est proportionnel au produit IoSe, d'où :

$$ie = AIeSe.$$

On cherche pour quelle longueur d'onde les noirs photographiques ont la même intensité en observant les photographies deux à deux. On a, en effet, dans ces conditions : ISs = IoSe.

Sachant que les surfaces libres du diaphragme sont proportionnelles à la longueur qui sépare les joues mobiles, on peut écrire :

$$\frac{I}{Io} = \frac{Se}{Ss} = \frac{Io}{Is} \quad \text{Colog} \frac{I}{Io} = \text{Colog} \frac{Io}{Is}$$

Sur le négatoscope, on regarde en quelle région de la plaque se produisent les égalités des noirs photographiques des deux bandes juxtaposées.

La grandeur correspondante de $\text{Colog} \frac{Io}{Is}$ entre alors immédiatement dans l'expression de Beer-Lambert pour le calcul de logarithme ε ou de K.

10° Calcul des coefficients. — On fait ces calculs d'après les lois de Beer-Lambert en utilisant cette technique spectro-photométrique imaginée par Victor Henri et perfectionnée par F. Vlès.

C'est par la relation $I = Io\ 10^{-Klc}$ que l'on exprime la loi classique de Berr-Lambert : Io est l'intensité d'un rayon lumineux monochromatique de longueur d'onde λ (dans le vide) tombant sur un corps dont l'épaisseur est d'un cm. I est l'intensité du rayon à la sortie. K est le coefficient d'absorption de la solution exprimé en grammes par litre.

On peut écrire aussi :

$$1 = Io\ 10^{-\varepsilon\gamma l\ E} \qquad 1.$$

γ étant la concentration moléculaire exprimée en molécules gramme par litre de la solution, et E le coefficient d'extinction moléculaire.

Nous porterons donc en abcisses la longueur d'onde de la lumière incidente en m μ, et en ordonnées le coefficient d'absorption K.

CHAPITRE II

A — LECTURE DES CLICHES

La lecture des clichés se fait comme il suit : une fois la photographie obtenue, le cliché très bien lavé et très sec, nous l'observons dans le négatoscope. Sur chaque cliché nous pouvons lire sur une échelle la longueur d'onde de la lumière entre 0,200 et 0,700 μ, nous pouvons suivre de l'œil les variations relatives du noir photographique pour chaque partie des spectres réunis par paires, l'un correspondant comme nous l'avons dit à la solution, l'autre à l'eau distillée ; les flux lumineux ayant traversé ces liquides sont dans un certain rapport qui donne une expression directe de Colog 1/Io, c'est-à-dire d'un coefficient d'absorption de K ou bien du coefficient d'extinction moléculaire E. Nous avons alors consigné sous forme de tableau nos observations en indiquant une valeur dans la longueur d'onde correspondant à chaque valeur du coefficient K. Dans le but de faciliter la description générale de ces courbes, nous avons employé uniquement dans nos graphiques la représentation du coefficient K d'absorption en fonction de la longueur d'onde.

Le tracé des graphiques a été fait avec le plus grand soin pour déterminer quelle est la concentration la meilleure pour l'obtention d'un tracé aussi étendu que possible. Nous avons fait porter nos investigations sur le domaine 0,220-0,400 μ dans lequel la cotarnine présente deux bandes d'absorption et l'hydrastinine trois bandes.

Nous avons observé que la forme des bandes de la cotarnine est très sensible à la dilution. Cela n'est pas fait pour nous surprendre. Nous savons que les molécules aussi compliquées que celles des alcaloïdes, capables de prendre des formes très diverses, sont très sensibles à tous les facteurs qui dépendent du pH : ionisations, migrations moléculaires, équilibres, cyclisations, etc....

B — TRACE DES GRAPHIQUES

Nous avons porté en abcisses les longueurs d'onde, de façon à pouvoir représenter des variations de quelques μ ce qui était d'ailleurs dans l'ordre de la précision de nos mesures. Nous avons porté en ordonnées le coefficient K, Ex. : 30.10^3, et pour permettre au lecteur une représentation aisée des modifications apportées dans les courbes pour les variations du pH, nous avons jugé utile de les décaler les unes par rapport aux autres dans le sens vertical, au fur et à mesure que le pH croît ; l'axe des abscisses de chaque courbe est indiqué sur le graphique par l'expression 07, pour les courbes de pH 7. Quant à l'ordonnée exprimée en K 10^3, le lecteur rétablira aisément l'échelle pour chacune des courbes. On constate à l'observation de nos graphiques que d'importantes modifications suivent les variations du pH. La courbe, surtout au voisinage des sommets, se présente souvent comme la superposition d'au moins trois composantes. Il est aisé de reconnaître que ces composantes peuvent s'écarter les unes des autres ou se rapprocher par effets hypso ou bathochrome. Notre mode de représentation a le grand avantage d'éviter la superposition des courbes et de permettre des comparaisons immédiates entre elles. Pour tout le faisceau des courbes, les abscisses, c'est-à-dire les longueurs d'onde sont les mêmes ; pour les ordonnées, il faut faire des glissements de l'axe des abscisses : la courbe marquée 6,3, par exemple (page 45), correspond au pH 6,3 de la solution ; l'axe horizontal marqué 0 — 6,3 doit porter les longueurs d'onde en abscisse. Les graduations en ordonnées doivent être rétablies par la pensée selon l'échelle qu'on peut lire (0 — 10 — 20 — 30, etc...). Cette échelle peut, pour la commodité des lectures, être tracée sur un papier et être déplacée de façon à ce que chaque 0 prenne sa place pour chaque tracé du graphique.

CHAPITRE III

MESURE DES pH DES SOLUTIONS

Les mesures ont été faites avec l'électrode d'antimoine. Pour être à l'abri des forces électromotrices parasites, nous avons employé deux électrodes en opposition dans deux cellules à KCl normales.

Une cellule contient HCl N/10 comme liquide de comparaison. L'autre cellule contient la solution à étudier.

La force électromotrice extérieure à la chaîne

$$\text{Cu/Sb/solution /KCl Cellules KCl/HCl } \frac{N}{10} \text{ /Sb/Cu}$$

est mesurée avec un potentiomètre.

On trace une droite de référence avec trois solutions tampons étalonnées aux pH suivants : 4,47, 7,7, 9,78, par l'électrode d'hydrogène. La droite de référence étant tracée, on a par un report de coordonnées le pH qui correspond à la force électromotrice extérieure de la chaîne. Le contact Sb solution donne la tension définitive au bout de trois minutes. Les mesures sont donc assez rapides.

Cette technique a été également employée pour le tracé des courbes de saturation de la cotarnine et de l'hydrastinine.

CHAPITRE IV

MESURE DES pK PAR LE TRACE DES COURBES DES SATURATIONS

La connaissance des pK de dissociation de la molécule était pour nous d'une très grande importance afin d'être déjà fixé par avance sur les propriétés en milieu acide ou en milieu basique et surtout pour avoir une idée des équilibres entre les formes possibles de la molécule. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature, les pK de la cotarnine ni de l'hydrastinine. Nous avons procédé à leur évaluation approchée par le tracé des courbes de saturation.

On sait qu'à partir de la base elle-même ou de la base salifiée, il est possible de saturer la solution peu à peu par NaOH ou HCl et de relever par une méthode quelconque la valeur correspondante du pH au fur et à mesure de l'affusion des réactifs. La variation qui correspond à la saturation soit de la base elle-même, soit du réactif employé pour sa dissolution : HCl ou NaOH.

Si l'on part par exemple du chlorhydrate de la base, il est évident que la saturation de l'acide chlorhydrique lui-même se présentera par une portion de graphique dont la place est facile à déceler : on observe une variation brusque et importante du pH de la solution par addition d'une petite quantité du réactif et dans la région de la neutralité, c'est-à-dire à pH 7.

Les qualités propres des molécules des alcaloïdes qui présentent en général des propriétés basiques seront décelées par de faibles inflexions de la courbe qui se rapportent aux fonctions basique, acide, etc.... presque toujours faibles dans de tels composés. L'observation du tracé permet donc de situer à des pH bien déterminés des modifications des ionisations moléculaires qui peuvent se rapporter soit à des fonctions acides, soit à des fonctions basiques, soit à des tautoméries, etc....

Il n'y a pas de règles générales précises permettant d'attribuer telle ou telle valeur du pK ainsi obtenu à une fonc-

tion acide ou à une fonction basique pour l'attribuer à telle ou telle propriété de la molécule. Il faut s'appuyer sur des considérations générales concernant la substance en question : forme de la molécule en telle ou telle région, propriétés physiques accentuées ou faibles en rapport avec une importante ionisation de la fonction basique ou au contraire faible ionisation de cette fonction, etc....

Le tracé des courbes de saturation se fait par une technique tout à fait classique qui consiste à partir d'une solution contenant quelques grammes pour cent de l'alcaloïde, soit pris directement s'il est assez soluble, soit salifié. La solution est placée dans la cellule à entonnoir.

On mesure son pH, on laisse tomber dans 20 cm^3 de solution 0,5 cc d'un réactif approprié : soude normale ou acide chlorhydrique normal et à chaque affusion on fait la mesure du pH. On se déplace ainsi sur le graphique tout d'abord du côté du pH croissant, puis lorsque le pH ne varie plus, quand on estime la réaction tout à fait terminée, on remet dans l'entonnoir une nouvelle quantité de la solution initiale et on répète la mesure du côté des pH décroissants. On obtient ainsi un tracé complet dans lequel, selon l'interprétation classique, tous les états d'équilibre ioniques sont décelés par un *point d'inflexion* de la courbe.

Dans le cas qui nous occupe ici, et d'après ce que nous savons des propriétés physiques des molécules, on peut avoir à envisager d'autres phénomènes que la dissociation simple, en particulier les changements d'état moléculaire par tautomérie, les cyclisations, la dissociation de fonctions alcooliques, l'apparition de liaisons temporaires, la salification des fonctions aminées sont autant de phénomènes qui, au point de vue du pH, peuvent ne pas correspondre à des équilibres ressortissants de la loi d'action de masse ; une cyclisation par exemple qui, au point de vue moléculaire, correspond à une véritable révolution dans la structure et dans l'arrangement des atomes, peut parfaitement se produire sans aucun déplacement d'ions. De même que nous le verrons plus tard, des phénomènes de déshydratation peuvent mettre en jeu des atomes d'hydrogène et d'oxygène à la suite de l'établissement temporaire de liaisons secondaires entre ces atomes sans que pour cela n'apparaissent ni ions nouveaux dans la solution ni charge électrique nouvelle dans la molécule. On conçoit donc que la mesure des pK de saturation puisse permettre par la connaissance des phénomènes d'ionisation de déterminer certaines régions de pK dans lesquelles se trouveront probablement et en plus grande abondance telle ou telle forme moléculaire ; mais cette technique est insuffisante pour les cas où aucun ion ne se manifeste et l'on voit que pour arriver à décrire facilement la succession des états moléculaires, si d'une part la mesure des pK nous offre une base

solide d'information et de discussion, le tracé des courbes d'absorption ultra-violette peut nous donner une infinité de renseignements complémentaires.

La détermination tout à fait correcte des pK exigerait qu'on tienne compte de la concentration de la solution en alcaloïde, de l'effet de sel causé par d'autres substances présentes dans la solution, de la concentration des réactifs et de leur activité, toutes considérations qui, en général, ne peuvent introduire dans la mesure du pK que des variations de quelques unités de la première décimale. Nous n'avons pas jugé utile de faire ces corrections, car pour les raisons que nous venons d'indiquer, la connaissance des pK n'est intéressante que dans les limites où elle peut utilement orienter notre discussion.

Nous reviendrons plus tard en temps utile sur les observations qu'il y aura lieu de faire en chaque circonstance pour la mesure des grandeurs caractéristiques dans le cas de la cotarnine et de l'hydrastinine.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DE LA COTARNINE

CHAPITRE PREMIER

FORMULE — PROPRIETES

Nous avons trouvé très peu de renseignements bibliographiques sur la cotarnine, n'ayant à notre disposition que quelques exemplaires de revues.

Nous nous contenterons donc de reproduire l'article concernant la cotarnine dans le traité de Pharmacie Chimique de Lebeau et Courtois.

COTARNINE. — C^{12} H^{15} NO^4 = 237,128.

La cotarnine est un produit d'oxydation de la narcotine qu'on obtient en chauffant vers 50° 1 partie de narcotine avec 2,8 parties d'acide azotique de D = 1,4, et 8 parties d'eau. La solution refroidie est filtrée et on précipite la narcotine formée par alcanisation au moyen de lessive de potasse. Le produit est dissous dans la benzine pour cristallisation.

La synthèse de la cotarnine et celle de la narcotine ont été réalisées à partir de la myristine. La combinaison de ces deux bases, au sein de l'alcool méthylique bouillant, permet de reproduire la (d+l) narcotine ou gnoscopine, dont le dédoublement conduit à la d — et à la l — narcotine.

(1) Masson et Cie, éditeurs

Propriétés. — La cotarnine se présente en aiguilles incolores fusibles à 132°. Elle a une saveur amère.

Elle est à peine soluble dans l'eau, même bouillante, mais facilement soluble dans l'alcool et l'éther.

C'est une base à réaction nettement alcaline; elle se présente comme l'hysdrastinine sous trois formes isomères : hydrate d'ammonium, alcool secondaire et aldéhyde.

Ces trois formes coexistent en solution aqueuse, elles donnent toutes trois, avec les acides, une seule sorte de sels dérivant de la forme hydrate d'ammonium, dans laquelle l'oxydrile est remplacé par un reste acide, avec élimination d'eau.

Ces sels sont bien cristallisés et solubles dans l'eau, le plus important d'entre eux est le chlorhydrate

$$C^{12}\ H^{14}\ NO^3\ Cl + 2OH^2$$

qui figure aux pharmacopées américaine et allemande et qui a été déposé sous le nom de « Stypticine ».

On utilise aussi le phatalate de cotarnine sous le nom de « Styptoa » (—), ce sel de formule

$$(C^{12}\ H^{13}\ NO^3)\ {}^2C^6\ H^4\ (CO^2\ H)^2$$

est une poudre microcristalline jaunâtre, très soluble dans l'eau P F = 105 — 110°.

CHLORHYDRATE DE COTARNINE

$C^{12}\ H^{14}\ O^3\ NCl,\ 2OH^2 = 291{,}6$

(% cl : 12,15 — OH^2 = 1235) Ph. Am. All.

Synonyme et nom déposé : STYPTICINE.

Poudre cristalline, blanc jaunâtre, soluble dans 1 partie d'eau et dans 4 parties d'alcool absolu, insoluble dans l'éther qui la précipite de ses solutions alcooliques à l'état cristallisé, le sel brunit vers 180° et se décompose vers 190° sans fondre.

La solution aqueuse à 1/5 ne doit pas se troubler par addition d'ammoniaque (alcaloïdes étrangers). En thérapeutique, c'est un succédané du chlorhydrate d'hydrastinine.

Le chlorhydrate de cotarnine donne avec le chlorure ferrique à molécule égale, un composé cristallin de couleur rouge, facilement soluble dans l'eau ; ce produit désigné sous le nom de « Cotargit » possède des propriétés très hémostaliques.

CHAPITRE II

COURBE DE SATURATION — MESURE DES pK

Suivant la technique exposée déjà page —, nous avons essayé de déterminer par le tracé de la courbe de saturation les pK de la cotarnine que nous n'avons pas pu trouver dans la littérature. Nous avons employé une solution à 2,37 gr. pour cent dans laquelle la cotarnine était solubilisée par juste ce qu'il fallait d'acide chlorhydrique. Nous avons alors ajouté de l'acide chlorhydrique décinormal. Cette solution était donc dix fois plus concentrée en molarité que la solution de cotarnine qui était M/100.

Le pH initial de la solution était voisin de 12. Au fur et à mesure de l'addition de l'acide chlorhydrique centimètre cube par centimètre cube, nous avons observé une courbe descendante présentant une rapide variation vers pH 7, due à la saturation de l'acide chlorhydrique, et de part et d'autre deux paliers, l'un situé à pH 11,4, l'autre à 2,7. Nous avons attribué le pK alcalin au premier point d'inflexion ; le second correspondrait à l'ionisation de la fonction alcool secondaire CHOH.

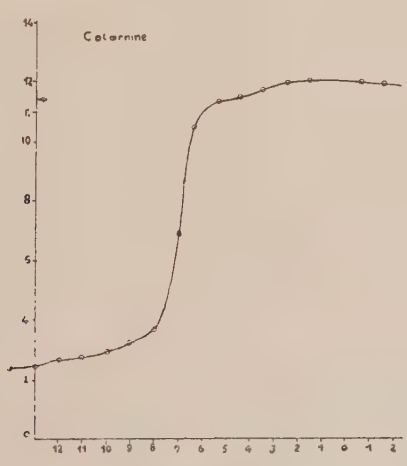

FIGURE 2

Le premier pK correspondant à 11,4 correspondrait donc en ionisation OH à une constante correspondant à :

$$PK\ N(OH) = 14{,}14 - 11{,}4 = 2{,}7$$

ce qui correspond à une constante d'ionisation de :

$$KN = 3.10^{-3}.$$

ceci correspond bien à la propriété indiquée par les ouvrages classiques pour la cotarnine d'être une base à réaction nettement alcaline.

L'autre coefficient de dissociation :

$PK\ CHOH = 14{,}14 - 2{,}7 = 11{,}4$ donne $K\ CHOH = 4.10^{-12}$

pourrait correspondre à l'alcalinité très faible de la fonction alcool secondaire.

La connaissance de ces pK, pour approchée qu'elle soit, sera précieuse pour nous lors de la discussion des zones d'ionisation et de cyclisation dans les chapitres qui vont suivre.

CHAPITRE III

DESCRIPTION DES MESURES

La solubilité de la cotarnine indiquée dans l'ouvrage de Lebeau et Courtois comme extrêmement faible ne nous a cependant jamais gêné pour l'obtention des solutions M/20000 et M/50000.

Nous avons été conduits à essayer successivement l'une et l'autre de ces solutions alors qu'il nous paraissait intéressant de rechercher avec toute la précaution possible le début de l'absorption du côté des longueurs d'onde les plus faibles. A notre grande surprise, les courbes obtenues dans ces conditions ont été toujours différentes. A vrai dire, une petite région de la courbe était le plus souvent commune à ces deux concentrations, mais dans la majorité des cas, les tracés s'écartaient les uns des autres. Nous en avons conclu que, contrairement à beaucoup de substances et malgré ces si faibles concentrations, la cotarnine présente des états d'équilibre fortement modifiés par la dilution. Il nous a donc paru intéressant de reprendre chaque fois la mesure dans les deux concentrations sus-indiquées et le lecteur trouvera ci-dessous les tracés qui y correspondent. Bien entendu la dilution est entrée en ligne de compte pour le calcul de coefficient K. A chaque expérience, un échantillon de la solution a été immédiatement prélevé dans un tube de quartz aux fins de mesure du pH.

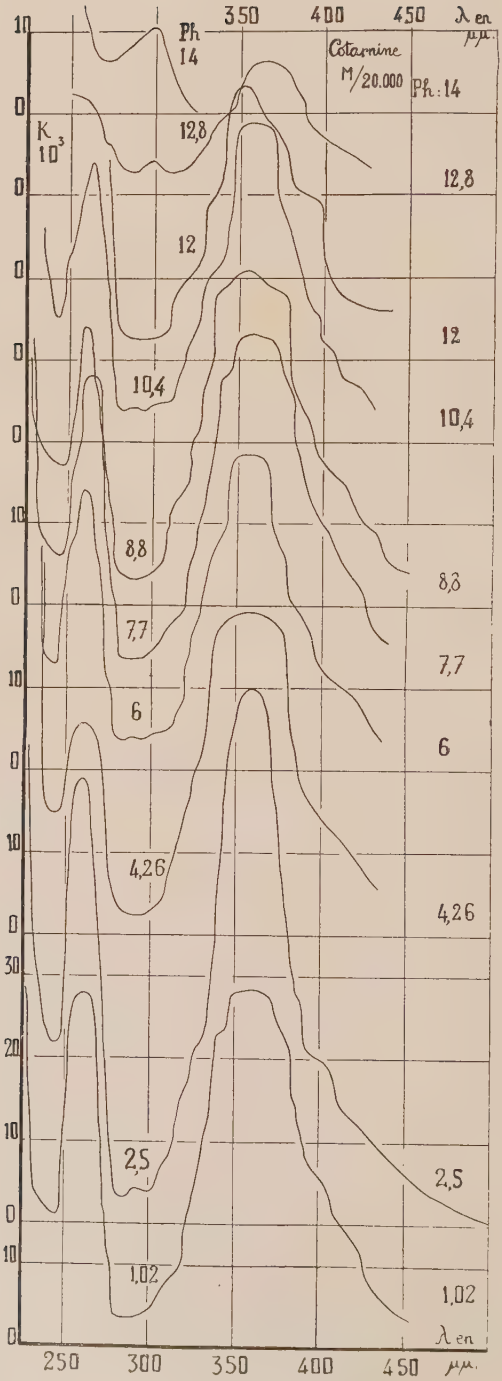
350
400
450
λ en μμ.
Ph 14
Cotarnine M/20.000
Ph : 14
K 10³
12,8
12
10,4
8,8
7,7
6
4,26
2,5
1,02
250
300
350
400
450
μμ.

FIGURE 3

COTARNINE M/20.000

L'observation attentive des courbes d'absorption nous montre une grande sensibilité de la molécule vis-à-vis du pH. A partir de pH 12 et au-dessus, l'alcalinisation de la solution semble devoir altérer la molécule au point de rendre l'absorption presque nulle. Vers pH 14, les bandes centrées sur λ 360 disparaissent complètement et c'est au contraire une petite bande à peine visible vers λ 300 qui reste seule. Nous avons attribué cette forme à la base hydrate d'ammonium quaternaire non ionisée dont la dissociation rétrograde au fur et à mesure de l'augmentation des ions OH. La courbe obtenue à pH 12,8 semble bien être intermédiaire entre les courbes pH 14 et pH 12. C'est dans ce domaine de pH que nous situons la zone de la base hydrate d'ammonium ionisée.

La comparaison des courbes d'absorption montre une diminution progressive à partir de pH 2,5 où se présente une sensibilité remarquable de la molécule. Les deux sommets centrés sur λ 260 et 360 sont les plus hauts de tous.

La première bande (λ 260) varie peu de forme, elle présente cependant des minimum vers 4,26 et vers 8,8 en même temps que la courbe s'aplatit en général ; les sommets sont moins accusés. Il semble donc que dans ces régions de pH, les résonances dont la molécule sont moins aiguës, nous pourrons dire que les tensions dans les résonnateurs se relâchent. On peut aussi penser qu'une liaison temporaire active puisse venir jeter le trouble dans les résonnateurs, c'est pourquoi nous avons placé dans les régions 4,26 et 8,8 l'apparition de liaisons secondaires — H.... OH — qui interviennent dans une cyclisation et dans une déshydratation.

La forte absorption dans l'ultra-violet lointain qui redescend jusqu'à λ 240 a échappé à nos observations et elle paraît comme dans la majorité des cas, être indépendante du pH. Nous pouvons donc dire que par sa place et par sa forme, la première bande d'absorption à λ 260 est très peu influencée par les variations moléculaires pas plus dans sa place que dans sa forme. On peut donc, avec quelque vraisemblance, l'attribuer à un cycle particulièrement stable de la molécule : en l'espèce le cycle benzénique complété par le petit cycle dioxyméthylénique.

Portons maintenant notre attention sur le deuxième sommet centré sur λ 360. Il n'est pas douteux que cette bande ne soit due à la superposition d'au moins trois cons-

tituants. Deux d'entre eux paraissent avoir assez fréquemment des déplacements vers les courtes longueurs d'ondes ou vers les grandes longueurs d'ondes. On voit en particulier ces trois constituants apparaître nettement dans la courbe à pH 8,8, se déformer en diminuant à pH 6, le constituant central restant intact; s'écarter de nouveau à pH 6, se rapprocher les uns des autres au point de se confondre à pH 2,5 (ce qui explique l'exaltation de l'absorption sélective à ce moment), s'écarter de nouveau les uns des autres à pH 1,02.

Il ne nous paraît pas possible, dans l'état actuel des choses, de nous faire une opinion nette sur l'attribution de ces constituants à telle ou telle partie de la molécule, mais il nous semble que la cyclisation doive exercer un grand retentissement sur l'absorption précisément par la création de liaisons fixes nouvelles, c'est-à-dire la transformation des vibrateurs ou bien l'apparition temporaire des liaisons secondaires.

Nous verrons par rapport à l'hydrastinine la perturbation importante introduite dans le spectre du fait du groupement secondaire OCH^3. De même que la présence d'un tel groupement introduit des propriétés pharmacodynamiques nouvelles, le spectre d'absorption se trouve être modifié et, comme nous le verrons à la place de cette bande centrée sur λ 360, nous trouverons dans l'hydrastinine deux bandes centrées respectivement sur 330 et 400 μ.

La présence du groupement OCH^3 produit donc une fusion entre des constituants de l'absorption par un rapprochement considérable, tout se passe comme si deux vibrations différentes étaient devenues presque synchrones du fait de la présence du groupement extérieur OCH^3.

Il pourrait paraître surprenant que le groupement OCH^3 étant fixé sur le noyau benzénique, vienne à modifier des bandes que nous venons d'attribuer au cycle voisin d'allure pyridique.

En fait, on sait que toute modification, si petite soit-elle, de la molécule, peut produire dans certains cas des transformations importantes de l'absorption. On peut se demander aussi si la place fixée par les chimistes au groupement OCH^3 sur le noyau benzénique ne pourrait de ce fait être soumise à révision.

Le deuxième fond situé vers λ 290 présente fréquemment une structure fixe particulièrement à pH 2,5 ; 6 ; 10,4 et 12,8. Si l'on constate que cette structure fine coïncide avec un rapprochement des constituants de la bande 360, on peut admettre que la disparition de la dite structure fine à pH 4,26 et 8,8 en particulier est due au déplacement hypsochrome d'un constituant dont le pied vient se fondre avec de fines bandes qui alors n'apparaissent plus.

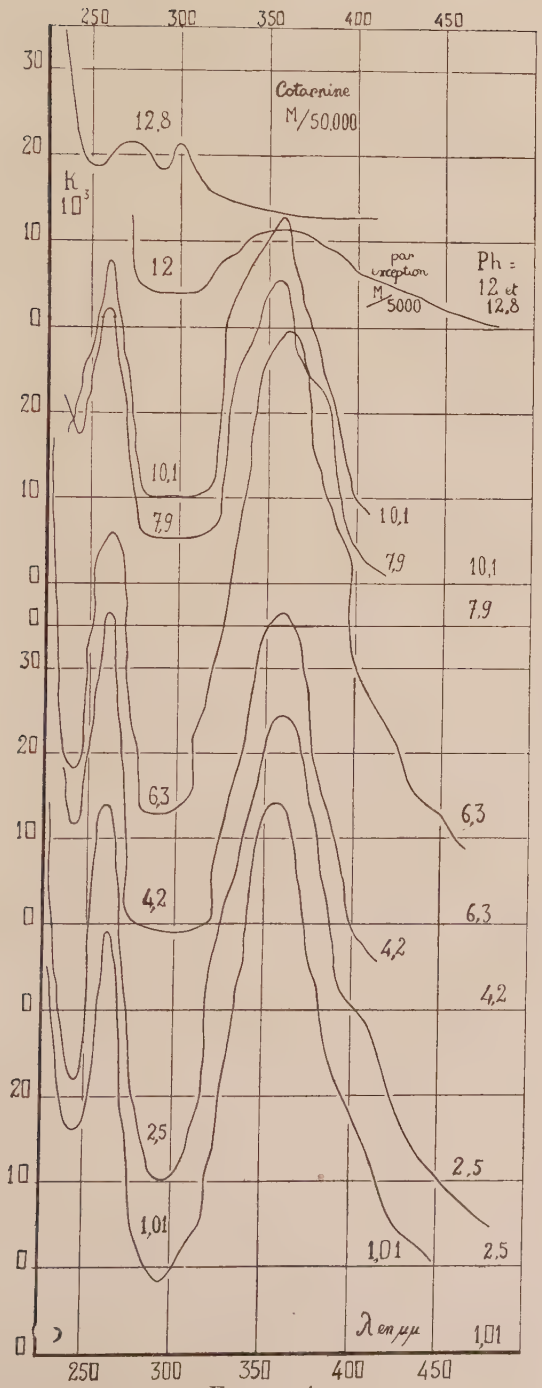
250
300
350
400
450
30
20
10
0
K
10³
Cotarnine
M/50.000
12,8
12
par
exception
M/5000
Ph =
12 et
12,8
10,1
7,9
6,3
4,2
2,5
1,01
λ en μμ

FIGURE 4

COTARNINE M/50.000

Nous avons constaté d'importantes différences dans l'absorption entre les concentrations M/ 20.000 et M/ 50.000, à ce point qu'il nous a paru utile de reprendre les mesures à peu près dans les mêmes valeurs du pH.

Du fait de la plus grande dilution, les ionisations de la région basique sont beaucoup moins rétrogradées, les tracés à pH 12,8 et surtout à pH 1 se rapprochent beaucoup de ceux que nous attribuons aux équilibres des ionisations à la concentration M/ 20.000. Mais ici encore, en particulier à pH 7,9, les constituants de la bande centrée sur 360 apparaissent nettement séparés. Cependant, d'une manière générale, l'augmentation de la dilution doit logiquement étaler les zones d'équilibre entre deux ou plusieurs formes moléculaires et rendre ainsi plus uniforme le tracé général de l'absorption. C'est ainsi que nous interprétons la grande similitude des tracés jusqu'à pH 12.

Il en résulte une conclusion pratique importante, c'est que la recherche et même le dosage de la cotarnine par la méthode spectrophotométrique se feraient mieux et plus sûrement en liqueur diluée (M/ 50.000) et nettement acide (pH 1 à 7).

Au contraire, la recherche des états moléculaires exige l'emploi d'une solution relativement plus concentrée (M/ 20.000), telle que les états d'équilibre entre des formes moléculaires voisines soient assez limités.

TROISIEME PARTIE

INTERPRETATION DES COURBES

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE DES CALCULS ET DES RAPPORTS D'ABSORPTION

Les courbes d'absorption ultra-violettes représentent toutes les absorptions particulières qui peuvent intéresser pour la même longueur d'ondes des points très différents de la molécule. Un premier travail de simplification et d'analyse serait de décomposer chaque bande d'absorption en un certain nombre de constituants ; l'idéal serait de pouvoir attribuer chaque constituant à une fonction déterminée ou à un groupement moléculaire déterminé dans la molécule et d'en suivre les variations.

Ce problème a pu être résolu par l'étude de l'absorption infra-rouge. Pour le visible, le problème est déjà plus compliqué par l'influence mutuelle des groupes chromophores; pour l'ultra-violet, il faudrait non seulement considérer les vibrations atomiques, mais aussi les vibrations électroniques qui peuvent être excitées par ces courtes longueurs d'onde.

Les travaux de Victor Henri et de son école sur les spectres d'absorption des vapeurs ont montré que l'énergie moléculaire se répartit en vibrations atomiques, rotations de la molécule et oscillations électroniques. Pour les liquides, le phénomène se complique encore des liaisons moléculaires soit entre molécules du corps dissous, soit avec les molécules du solvant.

Le phénomène d'ionisation est l'un des plus importants pour les substances douées de propriétés chimiques définies. Il serait donc très intéressant de suivre en fonction du pH les variations de grandeur et de place des constituants dont la somme forme l'une ou l'autre des bandes d'absorption que nous observons ici.

Dans certains cas simples, il n'est pas impossible de séparer les uns des autres les constituants de l'absorption sous forme de composants de forme simple et relatifs à des groupes atomiques, définis dans la molécule, mais le problème est inextricable quand il s'agit de molécules compliquées où les liaisons sont nombreuses, s'influencent beaucoup les unes les autres, et où les facteurs d'ionisation et d'équilibre modifient grandement leur sensibilité pour les radiations. Il est facile de comprendre que la simple observation de la courbe d'absorption est insuffisante à résoudre le problème des formes moléculaires en solution.

Une technique graphique s'offre à nous pour tenter d'analyser ces phénomènes assez compliqués. On peut se proposer la séparation des constituants les plus apparents tel qu'on peut l'imaginer d'une manière simple en observant les diverses formes du tracé. Cette méthode a été mise en jeu par Kamal Henein dans ses travaux sur l'alloxane. Elle est assez longue et peut laisser quelques doutes sur les résultats de l'absorpton par le tracé des constituants fondamentaux de l'absorption sous forme d'éléments symétriques (courbe en cloche symétrique) peut être contestable dans le cas des molécules compliquées.

Une autre technique de calcul, plus facile, a été proposée par Vlès au moyen des rapports d'absorption. Le calcul des rapports d'absorption est particulièrement avantageux quand il s'agit de substances chimiquement bien définies en équilibre chimique, par exemple : mélange hémoglobine, méthémoglobine acide et méthémoglobine alcaline. Il s'agit ici d'équilibres réels le spectre d'absorption global que l'on obtient est formé par une superposition de bandes propres à chacune des molécules entrant avec sa concentration moléculaire particulière. Il résulte de l'application des lois d'action de masse et de la connaissance des coefficients d'absorption pour chaque molécule, la possibilité de déterminer par le calcul la concentration moléculaire de chacun des constituants à partir du spectre d'absorption total.

Cette méthode est parfaitement satisfaisante quand il s'agit de substances bien définies, douées de spectres différents bien caractéristiques et faisant l'objet d'équilibres chimiques définis.

Quand il s'agit, à partir d'une substance donnée, de formes moléculaires chimiquement peu différentes, mal connues au point de vue de leur absorption, le problème ne peut pas être posé avec autant de rigueur, mais la tech-

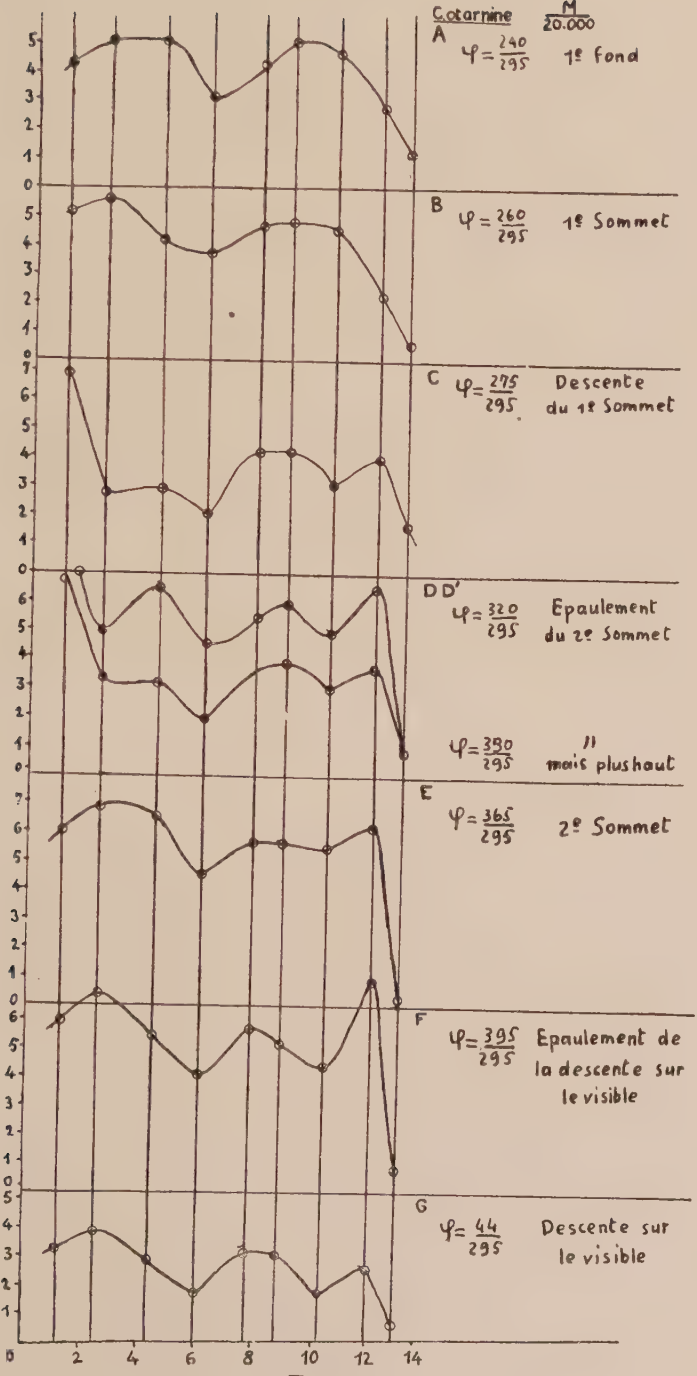
Cotarnine
M/20.000
A
φ = 240/295
1e fond
B
φ = 260/295
1e Sommet
C
φ = 275/295
Descente du 1e Sommet
DD'
φ = 320/295
Epaulement du 2e Sommet
φ = 350/295
" mais plus haut
E
φ = 365/295
2e Sommet
F
φ = 395/295
Epaulement de la descente sur le visible
G
φ = 44/295
Descente sur le visible
0 2 4 6 8 10 12 14

FIGURE 5

nique et les calculs restent utilisables si l'on cherche à constater les variations relatives de l'absorption K pour les diverses longueurs d'onde au cours des variations du pH.

On choisira une ou deux longueurs d'onde déterminées se rapportant en général à des régions pour lesquelles les courbes changent peu et on rapportera aux valeurs correspondantes du coefficient K les autres valeurs de K qu'on lira sur le graphique en diverses régions importantes, par exemple, aux sommets des courbes pour les valeurs maximum de K, pour les minimums dans la partie moyenne ascendante ou descendante des courbes et où peuvent se présenter des composantes particulièrement peu apparentes mais dont la présence est vraisemblable par suite d'épaulements plus ou moins accentués.

Pour suivre les variations de ces rapports en fonction du pH, nous avons formé dans un tableau préliminaire les valeurs de K lues sur nos graphiques, puis nous avons calculé les rapports de ces valeurs à celles de K pour une longueur d'onde prise arbitrairement comme base mais dans une région de λ qui peut servir de point de comparaison. Par exemple à pK 1,02 nous avons trouvé à λ 240, la valeur 34 10^3 pour K et à λ 295 la valeur 7,5 10^3. Le rapport $= 240/295$ est donc égal à 4,5.

La théorie et l'expérience montrent que si par une ionisation simple, faisant l'objet d'un équilibre défini par la loi d'action de masse, il y a un déplacement de la courbe d'absorption, ce déplacement est dans toute la partie moyenne fonction des absorptions K de chaque forme acide et basique et des proportions relatives de ces formes.

Dans ces conditions, *la courbe du rapport se présente comme une courbe en S* présentant son point d'inflexion au passage au pK caractéristique de cette ionisation. Plusieurs auteurs ont fondé sur cette méthode une technique de mesure des pK par la spectrophotométrie.

Inversement, dans la marche générale des rapports en fonction du pH, toute inflexion de la courbe pourra être attribuée à un équilibre.

Il est possible que cet équilibre soit sous la dépendance d'une fonction acide ou basique ionisée, mais il pourra être la conséquence d'*équilibres sans ionisations*, ne se manifestent donc nullement dans la courbe de saturation, comme l'équilibre entre une forme aldéhyde hydratée et non hydratée, une forme à cycle ou à chaîne ouverte, une forme salifiée ou non salifiée sans ionisation par fixation de HCl sur un azote qui passe de l'état trivalent à l'état pentavalent, etc.

Nous allons donc profiter de ces circonstances pour établir un rapport de cause à effet entre les modifications possibles de la molécule et les variations des rapports — en fonction du pH.

Pour la cotarnine, nous avons utilisé comme longueur d'onde de base la valeur **295** ; nous avons calculé les rapports d'absorption qui correspondent aux longueurs d'onde suivantes : : 240, 260, 275, 320, 330, 365, 395, 425.

Tableau 1. — M/20.000.

	λ	B_1		λ	B_2			
Ph	240	260	295	320	330	365	395	425
1,02	34	80	7,5	50	59	89	44	25
2,5	46	105	9	30	43	126	62	35
4,26	30	51	6	29	43	80	33	17
6,0	26,2	66,4	8,4	66,8	38	75	33,5	15
7,7	33	75	8	30	42	86	46	25
8,8	36	67	7	27	42	80	36	21
10,4	34	66	7	21	36	75	30	11
12,0			5	19	36	62	38	13
12,8	45	38	38	31	30	26	25	24
	Premier fond	Premier sommet	2me fond λ de comparaison	Premier épaulement	Deuxième épaulement	Deuxième sommet	3me épaulement	descente sur le visible

Tableau 2. — Rapport d'absorption M/20.000.

Ph	240 / 295	A260 / 295	B320 / 295	330 / 295	365 / 295	395 / 295	425 / 295
1,02	4,5	10,6	6,7	7,9	11,8	5,9	3,32
2,5	5,1	11,6	3,3	4,8	14	6,9	3,9
4,26	5,1	8,5	3,18	7,2	13,3	5,5	2,8
6,0	3,12	7,9	2,0	4,5	9,0	4,0	1,6
7,7	4,2	9,4	3,7	5,2	11,1	5,75	3,1
8,8	5,15	9,6	3,85	6,0	11,4	5,15	3,0
10,4	4,9	9,4	3,0	5,1	10,7	4,3	1,6
12,0			3,8	7,2	12,4	7,6	2,6
12,8	1,18	1,0	0,815	0,8	0,68	0,66	0,63

Tableau 3. M/50.000.

Ph	240	260	295	320	330	365	395	425
1'02	53	97	17	21	67	127	50	31
2,5	46	105	20	70	85	126	40	23
4,2	46	91	18	21	45	91	31	
6,3	31	90,5	8	63	78	136	88	42
7,9	46	74	20	21	56	79	22	
10,1	37	74	20	21	65	84	27	
12,0		23	9	12	17	23	16	10
12,8	24	23	7	6	10	32	18	7
	1er fond	1er sommet	2me fond λ de comparaison	1er épaulement	Deuxième épaulement	2me sommet	Troisième épaulement	Descente sur le visible

Tableau 4. — Rapport d'absorption M/50.000.

Ph	240/295	A260/295	B320/295	330/295	365/295	395/295	425/295
1,02	3,1	5,7	1,24	3,9	7,5	3,5	1,6
2,5	2,3	5,25	3,5	4,2	6,3	2,5	1,15
4,2	2,5	5,0	1,6	2,5	5,5	1,7	
6,3	4,4	3,0	7,9	7,7	17	11,0	5,25
7,9	2,3	3,7	1,0	2,8	3,9	1,1	
10,1	1,8	3,7	1,0	3,3	4,2	1,4	
12	3,4	2,5	1,34	0,74	2,56	1,78	1,1
12,8	3,4	3,3	0,85	0,45	4,65	2,58	1,0

Tableau 5. — Cotarnine M/20.000.

A	I	2-4	III	4-6	IV	6- 9	V	9-14	VIII						
B	I	2-3	II	3-6	IV	4-10	VI	10-14	VIII						
C	I	1-3	II	3-6	IV	6- 9	V	9-10	VI	10-12	VII	12-14	VIII		
D	I	1-3	II	3-4	III	4- 6	IV	6-11	VI	11-12	VII	12-14	VIII		
E	I	2-3	II	3-6	IV	6-11	VI	11-12	VII	12-14	VIII				
F	I	1-3	II	3-6	IV	6- 8	V	8-10	VI	10-12	VII	12-14	VIII		
G	I	1-3	II	3-6	IV	6- 8	V	8-10	VI	10-12	VII	12-14	VIII		

Tableau 6. — Cotarnine M/50.000.

A	II	1-3	III	3-6	IV	6-10	VI	10-12	VII	12-14	VIII				
B	II	1-4	III	4-6	IV	6- 8	V	8-14	VIII						
C	II	1-4	III	4-6	IV	6- 8	V	8-14	VIII						
D	II	1-4	III	4-6	IV	6- 8	IV	8-14	VIII						
E	II	1-4	III	4-6	IV	6- 8	V	8-10	VI	10-12	VII	12-14	VIII		
F	II	1-4	III	4-6	IV	6- 8	V	8-14	VIII						
G	II	1-4	III	4-6	IV	6- 8	V	8-14	VIII						

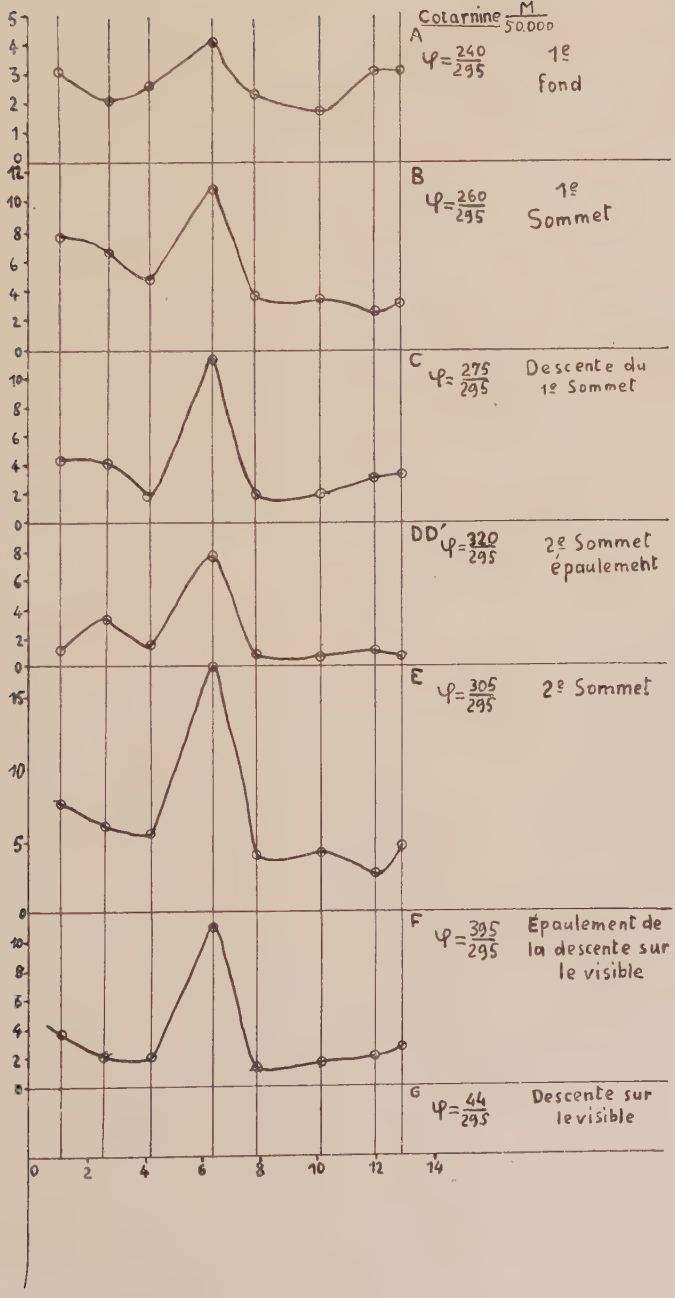
Cotarmine M/50.000
A φ=240/295 1e fond
B φ=260/295 1e Sommet
C φ=275/295 Descente du 1e Sommet
DD' φ=320/295 2e Sommet épaulement
E φ=305/295 2e Sommet
F φ=395/295 Épaulement de la descente sur le visible
G φ=44/295 Descente sur le visible
0 2 4 6 8 10 12 14

FIGURE 6

CHAPITRE II

DIVERSES FORMES DE LA MOLECULE SELON LES FONCTIONS CHIMIQUES

Nos idées actuelles sur la forme de la molécule de la cotarnine et sur ses modifications particulières selon la nature du milieu, proviennent des études de Roser et des synthèses effectuées par Laway et par Decker (6). Nous n'avons, par malheur, pu nous procurer aucun de ces travaux. Nous n'avons entre les mains que la relation relativement succincte que l'on trouve dans l'ouvrage classique de Lebeau et Courtois (4).

Sur le graphique 7, nous voyons reproduite la formule correspondante à la forme hydrate d'ammonium (1) salifiée par HCl dans laquelle l'oxydryle OH est remplacé par Cl. La forme intermédiaire alcool secondaire (6) dans laquelle le cycle comporte un carbone assymétrique — c'est la seule forme qui puisse offrir un carbone actif. La forme aldéhyde à cycle ouvert (8) stable en milieu alcalin et dans laquelle l'azote trivalent terminal de la chaîne pourrait dans certaines circonstances devenir pentavalant.

Or, en suivant les conditions de passage de ces formes les unes dans les autres et en partant de la forme alcool secondaire, nous assistons à deux phénomènes de déshydratation, l'un qui conduit à la forme hydrate d'ammonium par apparition d'une double liaison entre l'azote et le carbone voisin ; l'autre qui est une migration moléculaire d'après laquelle un hydrogène fixé à l'azote émigre sur un groupe appartenant au carbone voisin ; cette opération a pour conséquence l'établissement d'une liaison simple entre l'azote et le carbone, c'est-à-dire fermeture du cycle.

Ces deux opérations chimiques ne sont pas accompagnées d'apparition de charges électriques ou d'ions, donc il n'y a rien d'étonnant à ce qu'elles n'apparaissent pas dans la courbe des pK.

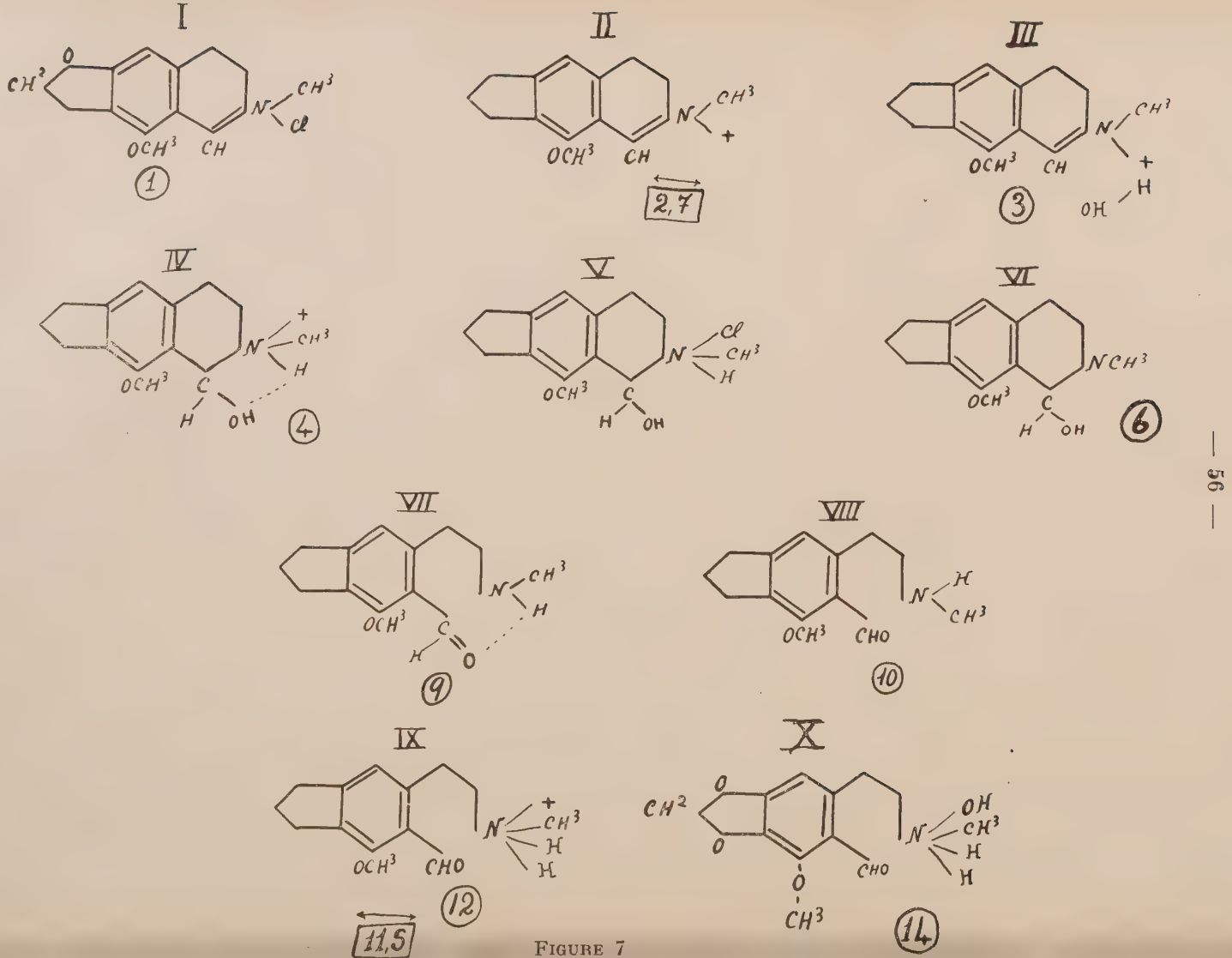

FIGURE 7

Du point de vue de l'absorption ultra-violette, au contraire, nous pouvons nous attendre à ce que le spectre décèle une trace de ces opérations et de ces transformations, car toute double liaison ou toute cyclisation retentit sur la courbe d'absorption.

Il nous est même permis de penser, en nous basant sur les propriétés générale de l'azote dans les alcaloïdes, qu'après la cyclisation, l'azote est capable de fixer une molécule d'acide HCl, ce qui conduirait alors au chlorhydrate de la molécule à fonction alcool secondaire.

Nous verrons qu'il y a des raisons de penser que cette situation existe réellement et qu'elle se produit comme intermédiaire entre la cyclisation et la déshydratation, c'est-à-dire entre la production d'une simple liaison, puis d'une double liaison entre l'azote et le carbone voisin.

Suivant les idées actuelles sur l'apparition de charges dans les molécules organiques du fait de la polarité positive ou négative de certains groupements, nous devons prévoir que les grandes opérations moléculaires auxquelles nous venons de faire allusion, à savoir : cyclisation et déshydratation sont précisées par des stades intermédiaires de liaisons secondaires entre un hydrogène ou un oxygène avant la cyclisation, ou bien un hydrogène et oxydryle avant l'établissement de la double liaison. Cette manière de voir est tout à fait conforme à ce que l'on sait en maints autres exemples de la chimie organique.

Si l'on considère les formules 9 et 10, on peut voir que l'azote, du fait de sa surcharge en atomes d'hydrogène, possède un caractère électropositif qui tend à écarter la chaîne latérale du noyau benzénique intermédiaire par rotation autour des carbones qui séparent cet azote du noyau benzénique en question. Pour un certain état ionique de la solution correspondant à une diminution de la charge électropositive de cet azote, on peut considérer une rotation autour d'un des carbones qui aurait pour effet de rapprocher les deux chaînes latérales du noyau benzénique, puis pour l'autre état ionique de la solution l'établissement d'un pont sous forme de liaison secondaire, H.... O préliminaire à la migration ; à la formation d'une liaison directe préliminaire à la cyclisation.

On peut de même concevoir que la forme alcool secondaire salifiée sur l'azote par HCl voit cet azote prendre une charge positive ou moment où le chlore s'ionise. L'hydrogène attaché à l'azote prendrait alors une position le rapprochant de l'oxydryle du carbone alcool secondaire et l'établissement d'une liaison secondaire entre ces deux particules H..... OH serait également préliminaire à la formation de la double liaison par déshydratation.

Durant toutes ces modifications de la molécule, l'azote reste ionisé sur l'une de ces fonctions, mais au fur et à

mesure de l'acidification du milieu, cette ionisation doit tendre à rétrograder ; finalement la molécule prend la structure de la figure 1.

Cette suite de transformations conforme aux idées que nous nous faisons aujourd'hui des charges locales et des migrations moléculaires explique clairement toute l'évolution de cette molécule du milieu fortement acide au milieu fortement basique. Elle présente le grand avantage de préciser la suite des états d'équilibres soit d'ionisation, soit de migration que nous pouvons considérer comme vraisemblable. Elle permet de diviser l'état ionique de l'azote en trois stades : l'état hydrate d'ammonium quartenaire, l'état base à alcool secondaire salifié, et enfin l'état base salifiée.

Par là, la cotarnine se distingue nettement des autres alcaloïdes en ce sens qu'un phénomène particulier à la molécule permet d'envisager deux salifications, ce qui, à notre avis, peut être mis en rapport avec l'absorption ultra-violette, comme nous allons le voir dans ce texte.

B — SEPARATION EN ZONE DES PH ET INTERPRETATIONS

Pour compléter notre manière de voir, nous avons cherché à préciser dans quelle zone de pH se placent les diverses formes moléculaires dont nous venons d'exposer la succession. Nous nous sommes aidés pour cela des rapports $\frac{\varphi}{\lambda}$ d'absorption que nous avons calculé pour diverses régions du spectre.

Nous avons choisi comme longueur d'onde de comparaison celle qui correspond au deuxième fond centré sur λ 290. On voit en effet que cette région constitue en quelque sorte une zone de passage entre les résonnances à peu près fixes de la molécule et celles au contraire qui sont nettement sous la dépendance du pH.

Ce que nous venons de dire n'est d'ailleurs pas absolument rigoureux ; la molécule étant considérablement transformée aux pH élevés, notamment à partir de pH 12.

La figure schématique 8 permet de se rendre compte de la division que nous avons apportée dans les spectres de la cotarnine et de l'hydrastinine afin de séparer la première

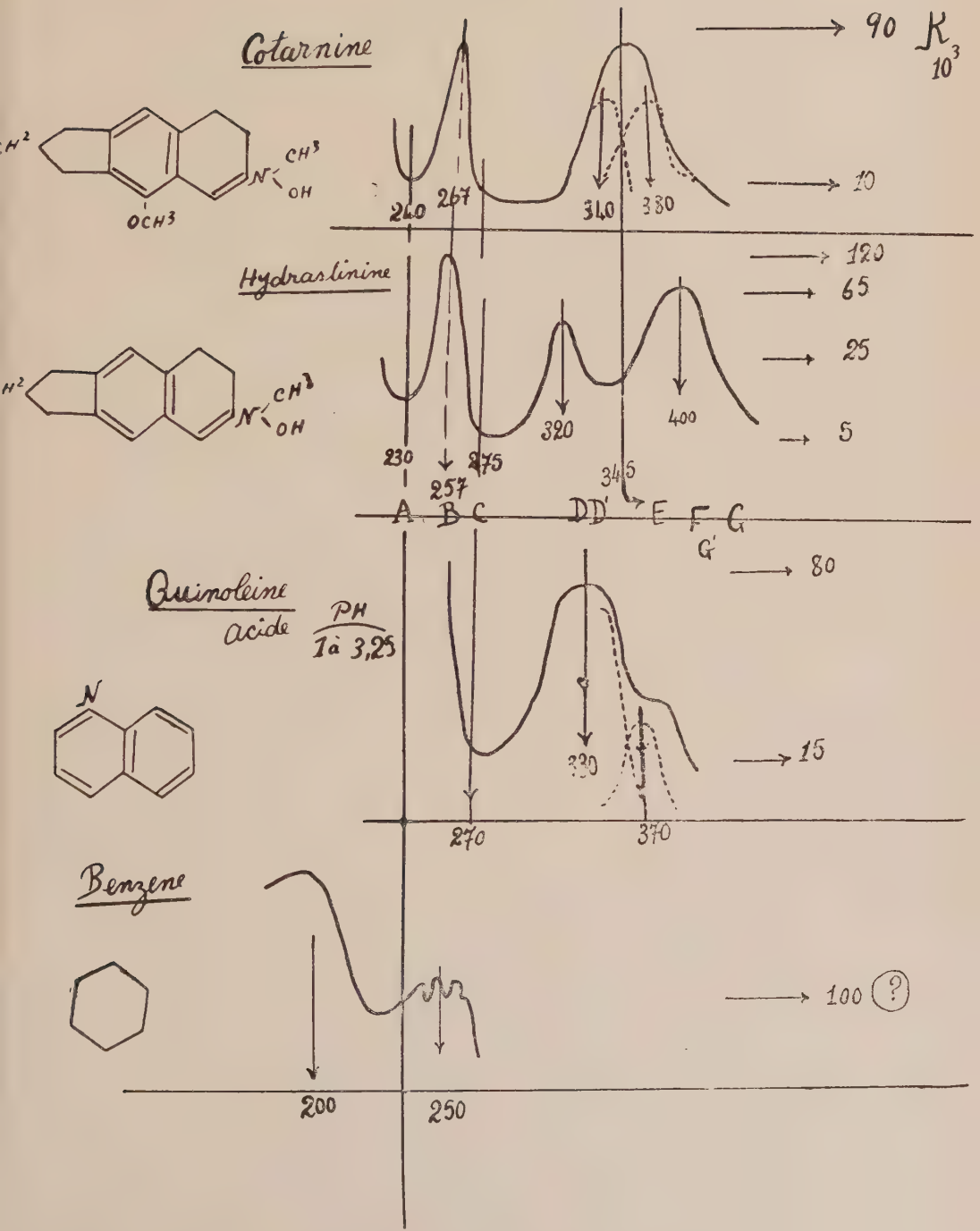
Cotarnine
90 K 10³
10
240
267
340
380
Hydrastinine
120
65
25
5
230
257
275
320
400
345
A B C DD' E F G G'
Quinoleine acide
PH 1 à 3,25
80
15
330
270
370
Benzene
100 ?
200
250

FIGURE 8

bande qui, visiblement, varie peu suivant l'ionisation de la solution, de la seconde bande ou groupe de bande qui paraît au contraire en dépendre beaucoup.

Appelons A B C les éléments spectraux qui définissent la première bande par le premier fond A, le premier sommet B et le deuxième fond C.

Appelons de même D et D' l'épaulement du deuxième sommet, E le deuxième sommet, F l'épaulement de la descente sur le visible, et finalement G le pied de la descente sur le visible.

Nous précisons ainsi les éléments spectraux que nous allons retrouver parallèlement dans l'hydrastinine, mais où deux constituants de la deuxième bande sont séparés au lieu d'être presque confondus comme dans la cotarnine. La figure représente les variations du rapport φ pour la solution M/20.000. On voit du premier coup d'œil que les trois éléments de l'absorption dans l'ultra-violet moyen, à savoir les deux bandes et le fond qui les sépare, réagir de manière très inégale sous l'influence du pH que dans ce graphique nous portons en abscisse, les rapports φ étant en ordonnées.

Examinons tout d'abord la première bande centrée sur λ 267. Les termes A et B sont peu sensibles aux formes moléculaires alcalines. On n'observe en effet plus de variations importantes, en particulier de point d'inflexion de pH neutre à pH 14. Le terme C est fortement influencé par le voisinage de la deuxième bande ou peut-être plutôt par l'existence du terme d'absorption qui se manifeste sous la forme d'une faible structure fine apparaissant dans certaines circonstances seulement dans les premiers fonds. Ces faibles bandes se présentent surtout dans le milieu alcalin.

Nous admettons par comparaison avec le spectre du benzène, du phénol, que cette bande appartient aux noyaux benzéniques et dioxyméthylénique, le premier épaulement de la bande D centré sur λ 340 est sensible à toutes les variations de formes moléculaires, en particulier les ionisations alcalines, la cyclisation retentissent fortement sur cette bande. Par comparaison avec la quinoléine, elle occupe la place du sommet principal pour ce noyau. Nous admettrons donc que la bande D représente spécifiquement le cycle latéral qui, par sa fermeture, donne à la molécule l'aspect du groupement isoquinoléique. Le sommet E paraît être la résultant d'au moins deux bandes, l'une à λ 340 et l'autre à λ 380 dont le rapprochement ou l'éloignement entraîne la production d'un sommet aigu comme à pH 2,5 ou à pH 6, ou au contraire d'un sommet aplati (pH 4,26) ou même présentant des épaulements accentués (pH 8,8).

Nous attribuons la séparation de ces bandes consécutives du deuxième sommet à l'apparition de résonances parti-

culièrement aiguës de la molécule qui tendent à élargir le domaine de résonance des groupes chromophores : il est logique d'admettre que la production de ces résonances temporaires s'accorde avec l'établissement de liaisons provisoires telles que nous les avons décrites dans un paragraphe précédent.

Les tableaux 5 et 6, basés sur la considération de toutes les inflexions que nous observons dans les courbes des rapports, nous permet de préciser quelles sont les formes moléculaires que nous pouvons rencontrer dans tel ou tel domaine du pH.

Nous avons étudié de même la cotarnine en solution M/50.000.

Le premier effet de la dilution est d'entraîner une dissociation beaucoup plus marquée des formes proprement ioniques de la molécule et en particulier la suppression de la rétrogradation des ionisations alcalines ou acides. Il est logique d'admettre qu'à cette dilution, la forme 1 (page 68), n'existe plus. Nous constatons que le sommet E reste sensible à l'état ionique du milieu.

Les épaulements D et F à 340 et 380 ne sont plus modifiés à partir du pH 8, c'est-à-dire à partir de la cyclisation (formule 5).

Nous assisterons en particulier d'une manière générale à une modification importante de l'absorption située entre les pH 4 et 8. C'est précisément en cette région que nous fixons la cyclisation (pH 7 à 9) qui représente l'événement capital pour la molécule, ce qui se traduit par un affaiblissement considérable de l'absorption ultra-violette au voisinage de la neutralité, alors que depuis pH 4,2, cette absorpption avait tendance à prendre une valeur à peu près fixe jusqu'au voisinage de pH 12.

Nous attribuons l'exaltation de l'absorption ultra-violette pour les solutions très diluées et dans cette zone de pH tout ce qui entoure le phénomène de cyclisation.

Le tableau 6 indique comment, en se basant aussi sur les changements de courbures du graphique, on peut préciser les zones de pH qui intéressent tel ou tel état moléculaire.

Nous avons finalement attribué les formes moléculaires décrites plus haut à des zones de pH indiquées en chiffres entourés d'un rond quand nos mesures sont basées sur l'absorption ultra-violette, entourés d'un rectangle quand elles sont basées sur la courbe de saturation.

QUATRIEME PARTIE

ETUDE DE L'HYDRASTININE

CHAPITRE PREMIER

FORMULE ET PROPRIETES MOLECULAIRES GENERALES

L'hydrastinine C^{11} H^{13} NO^3 = 207, se présente en aiguilles incolores, inodores, de saveur très amère P. F. 117°.

Ce corps est peu soluble dans l'eau ; il est soluble dans l'alcool à 95°, l'éther, le chloroforme. D'après Seidell (7), la solubilité dans l'éther est 0,078 gr. % gr. de solution à 25° et 0,35 gr. % gr. de solution dans le chloroforme.

Il est sans action sur la lumière polarisée.

Sa colution aqueuse saturée, quoique d'une faible concentration, est nettement alcaline au tournesol.

Avec les acides, l'hydrastinine donne des sels dont la formation est accompagnée de l'élimination d'une molécule d'eau par exemple ; avec l'acide chlorhydrique, elle fournit un chlorhydrate qui répond à la constitution suivante :

Ses solutions acides présentent une fluorescence bleu-vert, particulièrement nette en milieu sulfurique.

L'étude de la fluorescence faite par Fabre (8) a montré qu'elle est comparable à celle de la quinine et de la fluorescéine en solution sulfurique de concentration 1 0/00 à 1 pour 200.000 et par excitation de la raie 3.650 du mercure, la lumière observée a pour longueur d'onde 5.300 UA.

Fischer H. (9) a utilisé cette méthode comme technique

de dosage spectrographique de l'hydrastinine et de la cotarnine. Les limites de sensibilité sont 0,03 mg pour l'hydrastinine et 0,02 mg pour la cotarnine.

En ce qui concerne les constantes de dissociation de l'hydrastinine en solution aqueuse, nous n'avons trouvé aucun document dans la littérature, seulement la constante K de l'hydrastinine : $1,7\ 10^{-8}$.

La base est précipitée de ces liqueurs par les hydrates alcalins, mais non par l'ammoniaque et les carbonates alcalins, ce qui la différencie de l'hydrastinine.

Sous l'action de la lessive de soude à l'ébullition, l'hydrastinine se décompose en donnant, d'une part, un produit d'hydrogénation, l'hydrohydrastinine $C^{11}\ H^{13}\ NO^2$; d'autre part, un produit d'oxydation : l'oxyhydrastinine $C^{11}\ H^{11}\ NO^3$.

Le permanganate de potassium en milieu alcalin la transforme d'abord en oxyhydrastinine, $C^{11}\ H^{11}\ NO^3$, puis en acide hydrastinique $C^{11}\ H^{10}\ NO^6$; celui-ci, traité à l'ébullition par l'acide azotique dilué et finalement par la lessive de potasse, est scindé en méthylamine et acide hydrastique.

CHAPITRE II

COURBE DE SATURATION ET MESURE DES pK

Comme pour la cotarnine, nous avons tenté de reconnaître les pK caractéristiques de l'hydrastinine au moyen du tracé de la courbe de saturation. Pour cela, nous avons introduit dans la cellule de l'appareil à mesure du pH à électrode d'antimoine 50 cc d'une solution de chlorhydrate d'hydrastinine à 2 %.

Le pH initial de la solution était égal à 5. Nous avons exploré la région des pH plus acides avec une solution d'HCl N/100 en ajoutant le réactif par demi cm^3 et en mesurant chaque fois le pH. Nous avons répété la même opération du côté des pH alcalins au moyen de la soude centinormale.

FIGURE 9

Comme pour la cotarnine, nous avons observé une région de variation rapide au voisinage de pH 7 qui correspond à la saturation de l'acide chlorhydrique et du chlorhydrate

d'hydrastinine. Mais, à l'inverse de la cotarnine, la courbe présente de nombreux paliers dont voici l'énumération :

pK 11,1 — pK 10,6 — pK 9,4 — pK 3,4 — pK 2,9.

On sait que l'hydrastinine donne une solution nettement alcaline, le palier à 11,1 étant le plus grand, le plus allongé et décelant par conséquent l'effet tampon le plus marqué. nous lui avons attribué la dissociation de la fonction basique, ce qui donne :

$$pK_{OH} = 14{,}14 - 11{,}2 = 2{,}9.$$

Ce qui donne pour constante de dissociation K : $8\ 10^{-3}$.

Les autres fonctions de la molécule dissociables aux pH que nous venons d'indiquer plus haut peuvent être rattachées à la dissociation de la fonction alcool secondaire, à la saturation intermédiaire de la base immédiatement avant la cyclisation ou avant la déshydratation. Nous aurons à discuter sur la répartition de ces pK au moment où nous chercherons à attribuer à diverses zones de pH les formes moléculaires de l'hydrastinine.

CHAPITRE III

DESCRIPTION DES MESURES

En raison de la grande solubilité du chlorhydrate d'hydrastinine, et à l'absence totale des zones de précipitation, nous n'avons eu aucune peine à préparer les solutions aqueuses dans l'eau distillée pour les mesures d'absorption ultra-violettes. Les concentrations que nous avons employées sont les suivantes. Nous avons travaillé avec des solutions à M/20.000, la masse moléculaire de l'hydrastinine étant 225, nous avons préparé la solution M/1.000 de base, puis par dilution et addition simultanée d'un réactif convenable nous avons fait les solutions M/20.000.

Par un hasard heureux et en dépit de la relativement grande complexité de l'absorption de cette base, nous avons pu construire toutes les courbes avec la solution M/20.000 dans une cuve de 1 cm d'épaisseur.

Par des additions convenables d'acide chlorhydrique et de soude, nous avont obtenu les pH suivants : 2,4 — 4,7 — 6 — 6,8 — 7,7 — 10,2 — 12,5.

Les pH extrêmes à 0 et 14 ont été faits respectivement en dissolvant le chlorhydrate d'hydrastinine dans l'acide chlorhydrique normal et dans la soude normale.

Les courbes d'absorption ultra-violettes régulièrement décalées comme nous l'avons indiqué page 30, sont représentées dans la figure 10.

On observe trois groupes de bandes, la première centrée sur λ 260, la deuxième sur λ 320, et la troisième sur λ 400.

La forme de ces bandes change peu de 0 jusqu'à la neutralité (pH 7,7).

Le passage en solution alcaline, si elle modifie peu à peu la première bande quant à sa forme, n'en change pratiquement pas la place, sauf au pH très élevé, donc cette première bande à λ 260 paraît donc indépendante du pH.

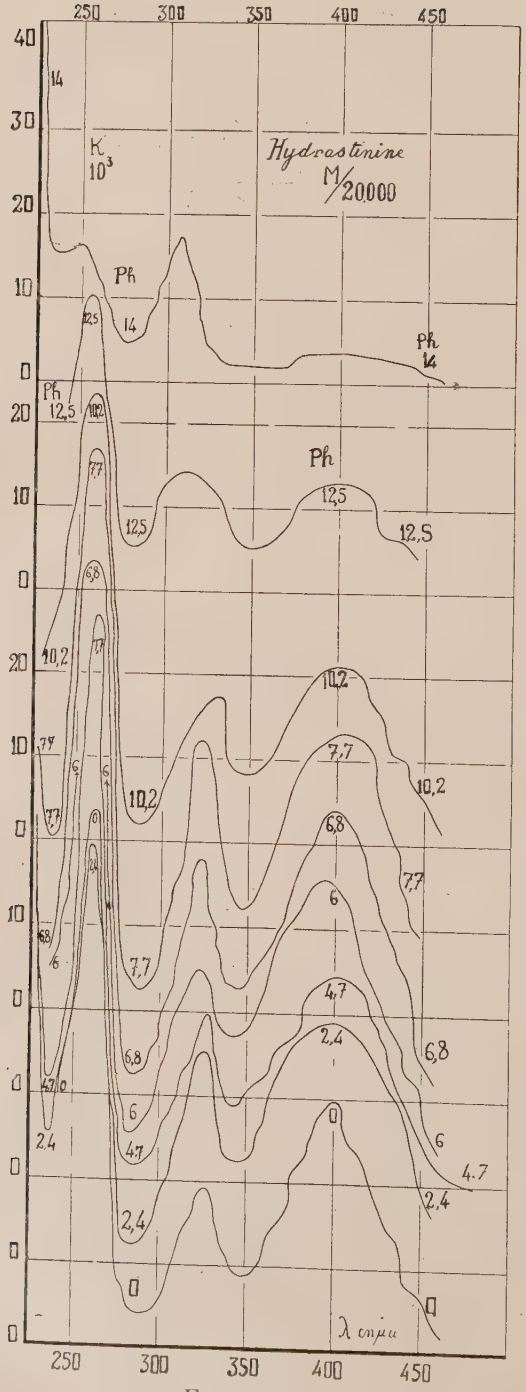
250
300
350
400
450
K
10³
Hydrastinine
M/20000
Ph
14
12,5
10,2
7,7
6,8
6
4,7
2,4
0
λ mμ

FIGURE 10

Nous sommes donc conduits à l'attribuer comme pour la cotarnine à une partie de la molécule qui ne se déforme pas du tout suivant le pH de la solution. Il n'en est pas de même pour les deux autres bandes qui, en particulier au pH alcalin, présentent d'importantes modifications. Tout d'abord, la hauteur de ces bandes diminue beaucoup, ce qui correspond à une diminution importante de l'absorption. De plus, la dernière bande la plus rapprochée du visible semble disparaître complètement dans les solutions à pH 14.

Assurément, ces deux bandes ne sont pas simples, l'apparition et la disparition d'épaulements montre qu'elles sont formées l'une et l'autre par la superposition de plusieurs petites bandes dont nous observerons ici la résultante générale. Comme d'habitude, c'est au déplacement de ces petites bandes le long de l'axe des qui peut s'exercer sur une dizaine de μ, et c'est surtout au changement de la grandeur de leur absorption que nous devons attribuer les modifications des courbes d'absorption. C'est ainsi que si l'on compare les tracés à pH 0 — 2,4 et 4,7, on constate que les épaulements, nettement visibles sur la première et la troisième de ces courbes, ont disparu sur la deuxième alors que l'arrondi du sommet de cette dernière est beaucoup plus nettement accusé. Ce qui peut s'interpréter par un déplacement des constituants de l'absorption vers le rouge et vers le violet pour les courbes à pH 0 et à pH 4,7, et au contraire par un rapprochement en même temps que par une diminution de leur hauteur à pH 2,4.

Si l'on compare cet ensemble des tracés à celui que nous avons fait figurer à la page du présent travail, nous ne pouvons manquer d'être surpris de constater un dédoublement important de la dernière bande de la cotarnine qui se résoud ici en deux bandes indépendantes. Cette différence si importante dans le spectre se réduit, d'après l'affirmation des chimistes, à l'absence d'un groupement OCH^3 de l'hydrastinine. Nous avons schématisé cette séparation dans le graphique de la page , où le lecteur se rendra parfaitement compte que ce changement d'aspect de l'absurption ultra-violette est essentiellement dû aux deux bandes centrées l'une à 320 μ et l'autre à 400 μ dans l'hydrastinine et que nous voyons se réunir l'une montant à 340, l'autre descendant à 380 sous forme d'épaulements nettement perceptibles sur les graphiques de la cotarnine.

La descente en provenance de l'ultra-violet lointain donne un premier fond vers λ 240. La première absorption dont le sommet est à λ 360 n'est pas changée non plus, enfin le deuxième fond reste également centré sur λ 290. Il y a donc entre la cotarnine et l'hydrastinine une presque identité de forme jusqu'à cette limite. Notre idée d'attribuer la première bande à un cycle invariable de la molécule se trouve donc être pleinement justifiée.

Pour reconnaître l'importance du groupement dioxyméthylénique commun à la cotarnine et à l'hydrastinine, il faudrait mettre en jeu le *lodal* constituant de la lodanosine et dans lequel le cycle dioxyméthylénique est remplacé par deux groupes OCH^3. Le lodal est à la lodanosine ce que la cotarnine est à la narcotine. Malheureusement, nous n'avons pas pu nous procurer de lodal, les recherches sur ce point doivent être reportées à plus tard.

C'est à partir de λ 300 qu'apparaissent des différences extraordinaires entre deux sommets qui restent toujours indépendants, chacun d'entre eux, comme on peut le voir pour les tracés à pH 0 et à pH 4,7 étant formé par plusieurs constituants.

L'approche de l'alcalinité introduit de profondes modifications dans le spectre, l'une des bandes, celle qui est centrée sur λ 400, disparaissant toujours complètement à pH 14, alors que la deuxième bande, transportée légèrement de 320 à 310, garde so ncaractère presque intact.

Il nous est donc permis de penser que la bande centrée sur 400, aussi bien que le constituant de la cotarnine centrée sur 390 (pH 12), appartient au cycle d'allure pyridique, la disparition de ce cycle dans la forme base hydrate d'ammonium se manifestant précisément au moment où ce cycle vient à s'ouvrir.

Quant à la deuxième bande, la présence de groupement OCH^3 dans la cotarnine la déplace par effet bathochrome ; la troisième bande se déplace par effet hypsochrome, toutes les deux se fusionnent exactement à une distance moyenne sur λ 360 dans la cotarnine.

CINQUIEME PARTIE

INTERPRETATION DES COURBES

CHAPITRE PREMIER

CALCUL DES RAPPORTS D'ABSORPTION

Selon la technique exposée plus haut, nous avons choisi un certain nombre de valeurs du pH qui nous ont paru intéressantes et sur lesquelles nous avons divisé le spectre d'absorption de l'hydrastinine en quatre groupes de bandes : la plus éloignée dans l'ultra-violet lointain et dont nous ne savons rien sauf que le premier fond se présente à 235, puis la bande B^1 jusqu'au deuxième fond à λ 257, la bande B^2 au troisième fond à 345, et enfin la bande B^3 dont le pied se rapproche du visible.

Nous avons rapporté les rapports φ d'absorption au premier fond λ 285 pour les bandes B^1 et B^2, et la bande B^3 au troisième fond λ 345 μ.

Par cet artifice, il nous est possible de mieux reconnaître les variations relatives des éléments que nous avons représentés déjà dans la cotarnine par les lettres D F (schéma page 59).

Le tableau 7 représente les valeurs du coefficient d'absorption K pour ces longueurs d'onde que nous avons choisies et les valeurs des rapports φ dont le graphique donne une vue d'ensemble.

Le premier fond A est sensible aux déformations de la molécule. Jusqu'à pH 8, la variation est régulière, c'est-à-dire jusqu'à une zone où nous situons la cyclisation. Après la cyclisation, on observe d'importantes variations

Tableau 7. — Chl. d'hydrastinine.

Ph	235	257	285	320	345	400	430	445	235/285	257/285	320/285	345/285	400/345	430/345	445/345
0	6,22	12,5	0,5	3,8	1,9	4,8	4,0	1,8	12,44	25	7,6	3,8	2,5	2,1	0,95
2,4	3,12		0,65	2,4	2,7	5,8	4,2	2,4	4,8		3,7	4,15	2,15	1,55	0,9
4,7	1,22	13,4		3,2	4,7	5,0	2,8	1,2					1,06	0,6	0,25
6,0			1,10	4,46	3,20	7,1	3,60	2,4	5,0		4,05	2,9	2,2	1,1	0,75
6,8	3,12	12,5	6,5	5,6	2,5	6,7	3,0	2,4	6,24	25	11,2	5,0	2,7	1,55	0,96
7,7	4,0	7,1	0,4	6,4	2,5	6,7	4,0	2,2	10	1,8	1,6	6,2	2,7	1,60	0,88
10,2	4,45	10,7	0,4	3,6	1,60	4,2	2,2	1,4	1,1	2,7	0,9	4,0	2,6	1,4	0,88
12,5		7,1	1,2	2,8	1,2	2,6	1,6	0,8	6,9	2,3	1,0	2,2	2,16	1,3	0,66
14	3,1	2,7	1,1	1,0	0,4	0,8	0,5	0,3	2,8	2,45	0,9	0,36	2,0	1,25	0,75
BO	B 1			B II			B III		Bar 1		B 2			B 3	

Bases : 285.. 2e fond. ; 345.. 3e fond.

au passage à pH 10 où nous avons situé dans la cotarnine la forme moléculaire aldéhyde ; à pH 12, nous observons l'élément A de la base ionisée.

Le terme B est indépendant du pH, sauf une zone de perturbation entre 6,8 et 10,3 où nous situons la cyclisation.

La première bande D, centrée sur 325, accuse vivement le passage à pH 7, les ionisations de 0 à 7 manifestent un effet en somme assez faible. Après le passage de la neutralité, le terme D reste constant et très petit. Notons en ce qui concerne ce terme de D non seulement un changement dans sa grandeur, mais aussi dans sa place ; par effet hypsochrome, la bande émigre de λ 325 à λ 305 quand le pH passe de 7,7 à 14.

Le troisième fond E, après avoir présenté un maximum important à pH 7,7, s'abaisse régulièrement jusqu'à l'alcalinité, le fond, se creuse régulièrement au fur et à mesure que la bande D s'éloigne de la bande F.

L'absorption de la bande F est sensible à des pH plus acides dans la région où nous avons situé pour la cotarnine l'établissement de la double liaison entre l'azote et le carbone voisin. Enfin les termes G et G', qui correspondent au dernier épaulement et à la descente sur le visible, manifstent encore des variations vers pH 5.

Il résulte donc de l'ensemble de cette discussion que la première bande présente une série de fluctuations en rapport avec tous les événements qui surviennent dans la molécule, il semble donc bien que cette bande doive être attribuée à la carcasse fixe de cette molécule : noyau benzénique auquel est rattaché un pont dioxyméthylénique.

La deuxième bande semble plutôt être influencée par la cyclisation, l'abaissement progressif, puis la disparition de la troisième bande doit être mise en rapport avec la formation par la cyclisation du double cycle de l'isoquinoléine (voir schéma page 30).

Enfin, la dernière bande F semble être influencée par des pH encore plus acides : si l'on peut admettre que la bande D est spécialement attachée à la liaison simple C — N, la bande F semble appartenir dans une large part à la liaison double C = N.

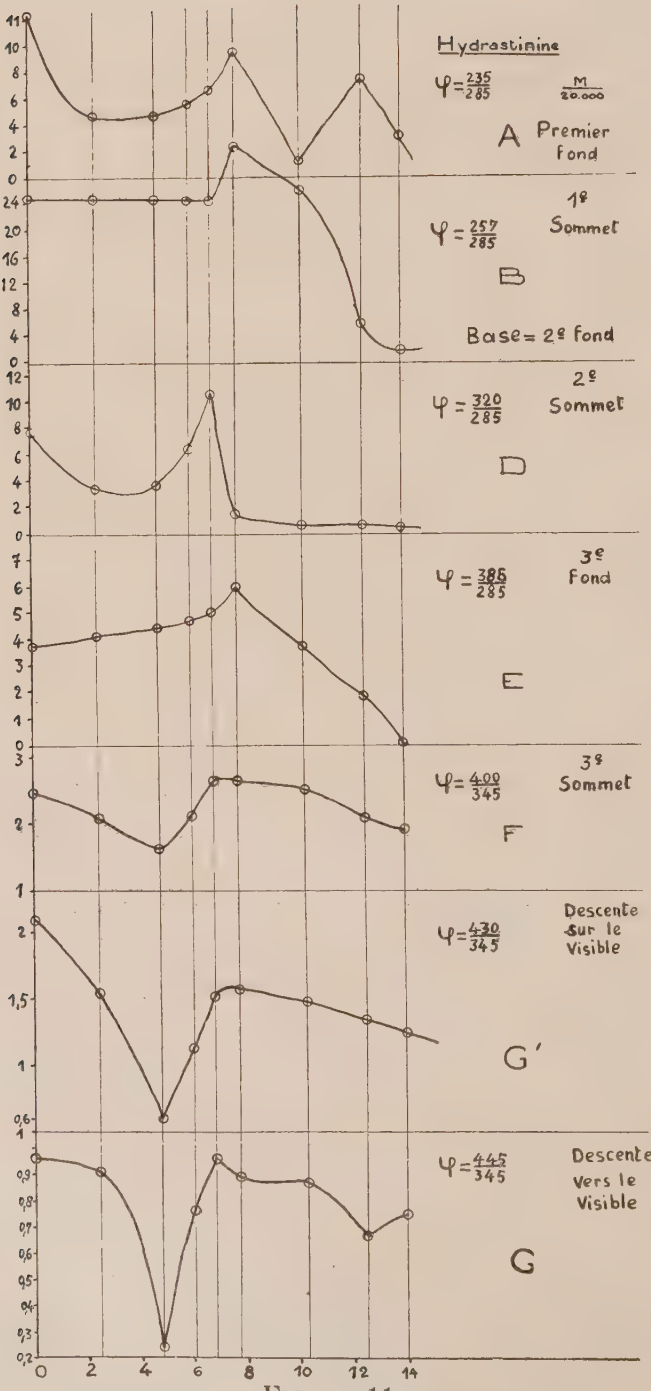
Hydrastinine
φ=235/285
M/20.000
A Premier Fond
1e Sommet
φ=257/285
B
Base=2e fond
2e Sommet
φ=320/285
D
3e Fond
φ=385/285
E
3e Sommet
φ=400/345
F
Descente sur le Visible
φ=430/345
G'
Descente vers le Visible
φ=445/345
G
0 2 4 6 8 10 12 14

FIGURE 11.

CHAPITRE II

FORMES DE LA MOLECULE

Etant donné l'identité de forme de la molécule de la cotarnine et de l'hydrastinine au groupement OCH^3 près, identité confirmée par l'analogie des propriétés pharmacodynamiques (action hémostatique), nous avons présenté dans le schéma les formes successives qui nous servent à représenter l'évolution de la molécule depuis l'état 1, dans les pH acides, jusqu'à l'état 10 dans les pH alcalins.

Le grand nombre de petits paliers observés tout le long de la courbe de saturation nous a permis d'attribuer avec plus de sûreté encore que pour la cotarnine ces formes moléculaires à des zones de pH représentées sur le schéma par des chiffes inscrits dans les rectangles.

Tableau 8. — Hydrastinine.

A	I	0-3	II	3-8	IV	8-10	VI	10-12	VII	12-14	VIII
B	I	0	-	7	IV	7- 8	V	8-14	VIII		
D	I	0-2	II	5-7	IV	7- 8	V	8-14	VIII		
E	I	0-		-8	IV	8-		14	VIII		
F	I	0-5	III	5-7	IV	7-		14	VIII		
G	I	0-5	III	5-7	IV	7-12	VII	12-14	VIII		
G'	I	0-5	III	5-7	IV	7-		14	VIII		

Le tableau 8, que nous avons tiré sur le graphique, représentant les rapports complète tout en la vérifiant la répartition de ces formes moléculaires dans l'échelle des pH : les chiffres tirés de l'absorption ultra-violette sont représentés sur ce schéma par des chiffres entourés d'un rond. On peut constater qu'il y a un très bon accord entre les chiffres donnés par l'absorption ultra-violette, qui permettraient mieux de reconnaître un état moléculaire déterminé, et les chiffres donnés par la courbe de saturation qui se rapportent plutôt à des états d'équilibre.

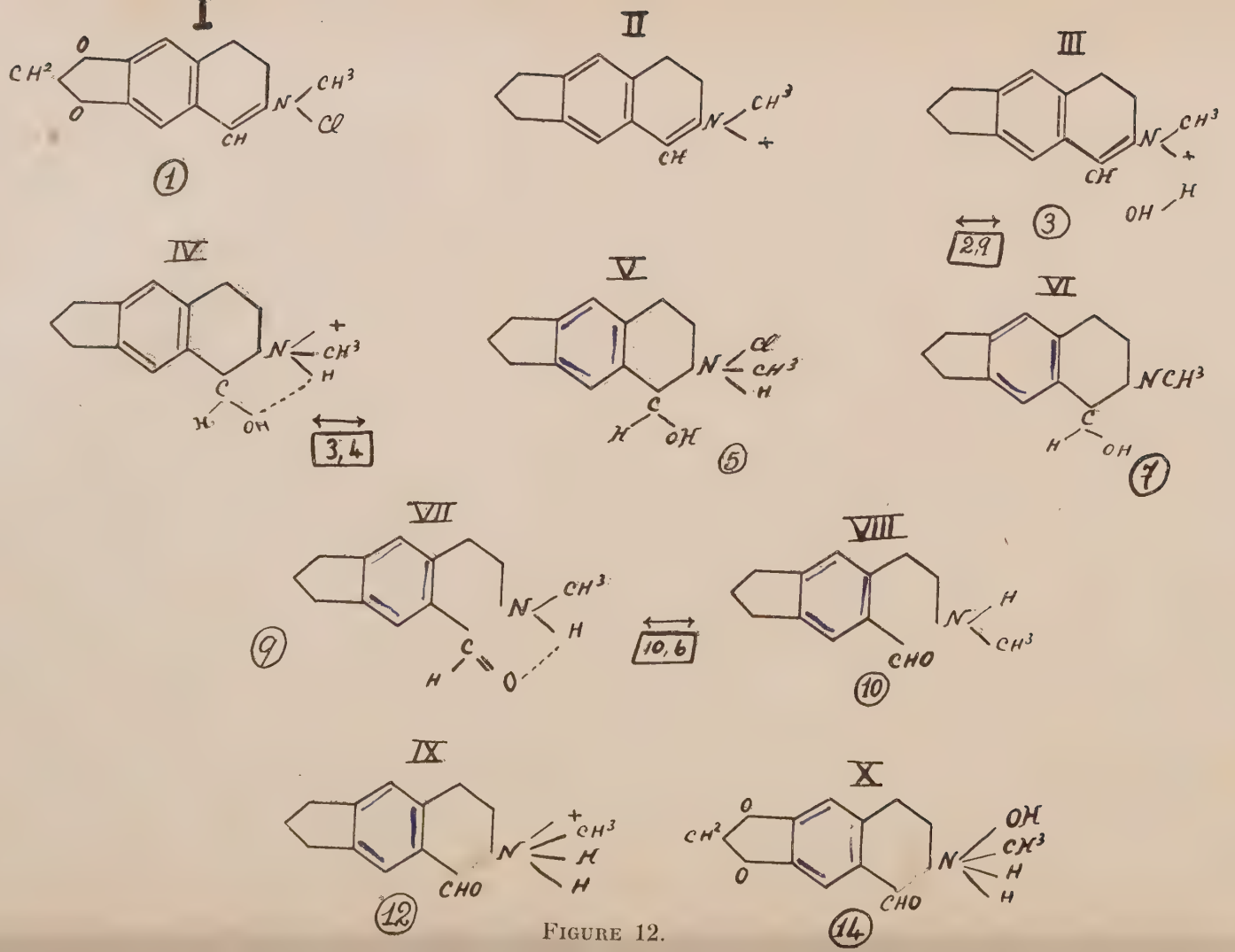

FIGURE 12.

C'est ainsi que nous représentons à pH 10 la forme cycle ouvert à fonction aldéhyde, à p H12 la forme de la base ionisée, et à pH 11,1, la zone d'équilibre entre ces deux zones.

Ceci nous a permis de situer avec encore plus de précision que pour la cotarnine, les importantes zones de passages suivantes : un équilibre à 10,6 qui correspond à l'établissement de la première liaison secondaire réalisée à pH 9 ; l'équilibre à 3,4 correspondant à l'autre établissement d'une liaison secondaire qui est un prélude à la déshydratation ; enfin, vers 2,9, l'équilibre entre la forme salifiée et le sel d'ammonium quaternaire dont la molécule se retrouve intacte dans les solutions fortement chargées en acide chlorhydrique par un recul d'ionisation.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'absorption ultra-violette de la cotarnine et de l'hydrastinine.

Ces deux alcaloïdes sont très voisins, ils ne diffèrent en effet que par la présence du groupe *méthoxy* supplémentaire dans la cotarnine. Il s'en suit cependant une grande différence dans les spectres. Celui de la cotarnine étant à deux bandes et celui de l'hydrastinine à trois bandes.

Ils possèdent en outre la propriété de présenter une chaîne latérale aminée qui vient se cycliser, puis la liaison simple C — N se transforme plus tard en liaison double C = N.

Nos recherches montrent une dépendance étroite de l'absorption avec l'acidité du milieu, c'est-à-dire, le pH. En milieu très acide, toutes les liaisons sont établies, les résonances sont aiguës ; les spectres d'absorption à bandes hautes et fines. Quand l'acidité diminue, on observe d'importantes variations qui se reproduisent en milieu faiblement alcalin. Ces trois stages ainsi délimités laissent à penser à la réparttion de la substance dans trois formes moléculaires admises par les chimistes : la forme base salifiée, la forme alcool secondaire à chaîne fermée, et la forme aldéhyde à chaîne ouverte.

Nous pensons avoir réussi à délimiter les zones de pH où se présentent l'une ou l'autre de ces formes moléculaires et à préciser les zones de passage qui correspondent aux grandes transformations telles que la cyclisation, la déshydratation, deux stades de salification, l'un vers pH 6, l'autre vers pH 3.

Nous avons enfin décelé dans la cotarnine une sensibilité exceptionnelle à la dilution ; les spectres à M/20.000 différant sensiblement de ceux à M/50.000. Ceci laisse à penser que les équilibres et zones de passage d'un tel état moléculaire à l'autre sont sous la dépendance de la concentration par une simplification aux grandes dilutions. Il nous est donc permis de penser que, dans les conditions inverses, c'est-à-dire pour des solutions M/1.000 et M/100, les formes moléculaires que nous avons pu séparer à M/20.000 coexistent dans la solution, fait également admis par les chimistes.

L'analyse fine des phénomènes par le calcul des rapports d'absorption nous laisse à penser que la cyclisation ou la

déshydratation sont précédées par l'établissement de liaisons secondaires qui préparent l'union des atomes intéressés. Nous voyons là, la conséquence des déformations produites dans la chaîne aminée extérieure aux noyaux rigides par les ionisations et les salifications qui peuvent produire des charges électriques localisées ; la répulsion entre particules électropositives faciliterait ainsi l'établissement d'une liaison temporaire, puis d'une liaison simple et par le même mécanisme dans une autre zone de pH. une liaison double.

Par cette étude, nous pensons avoir pu préciser des modifications moléculaires dont les principales étaient déjà connues en gros, et avoir recueilli au passage un certain nombre de documents sur les liaisons secondaires, les zones de pH qui les déterminent, et le retentissement sur les bandes d'absorption ultra-violette de ce que nous pouvons savoir pour le moment sur la cyclisation d'une fonction aminée.

Index Bibliographique

1. JOBIN et YVON. — Bull. Soc. Fr. Physique n° 323, p. 828.
2. DOSS KIDWANY. — Thèse Pharmacie Strasbourg, 1939.
3. JULIEN. — Thèse Pharmacie Strasbourg, 1936.
4. LEBEAU et COURTOIS. — Traité de Pharmacie Chimique, Masson. Tome II, p. 810.
5. KAMAL HENEIN. — Thèse Pharmacie Strasbourg, 1941.
6. DECKER. — Lieb. An., t. CCCXCV, p. 328, 1913.
7. SEIDELL. — Solubilités. T. I, p. 311, Van Nostrand C°, édit. 1919.
8. FABRE. — Bull. Soc. Chim. 37, 1925, 1.304.
9. FISCHER R. — Trav. de l'Instr. Chim. Phys. de l'Univ. de Zurich, 1925.

Vu, Clermont-Ferrand, le 9 juin 1942.

Le Président du Jury,
Ch. LAPP.

Vu et approuvé :

Clermont-Ferrand, le 9 juin 1942.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,
A. SARTORY.

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 11 juin 1942.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
A. DANJON.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 19
Avant-propos 21

Première Partie :

Chapitre premier. — Méthode expérimentale, Mesure de l'absorption ultra-violette 23
Chapitre III. — Mesure du PH des solutions 29
B : Tracé des graphiques 30
Chapitre II. — A : Lecture des clichés 31
Chapitre IV. — Mesure des PK par le tracé des courbes des saturations 33

Deuxième Partie :

Etude de la cotarnine.

Chapitre premier. — Formule. Propriétés. 37
Chapitre II. — Courbe de saturation et mesure des PK.. 39
Chapitre III. — Description des mesures 41

Troisième Partie :

Interprétation des courbes.

Chapitre premier. — Technique de calcul des rapports d'absorption 47
Chapitre II. — A : Molécule selon les fonctions chimiques 55
B : Séparation en zones de PH et Interprétation 58

Quatrième Partie :

Etude de l'hydrastinine.

Chapitre premier. — Formule et propriétés moléculaires générales 63
Chapitre II. — Courbe de saturation et mesures de PK.... 65
Chapitre III. — Description des mesures 67

Cinquième Partie :

Interprétation des courbes.

Chapitre premier. — Calcul des rapports d'absorption.... 70
Chapitre II. — Formes de la molécule. 75
Conclusion 79
Index bibliographique 81